

**ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
“УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ”**

**Бойко М.Г., Бойко Д.М.,
Вородюхіна А.К., Полторапавлов В.А.**

**ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ І
ПРОФІЛАКТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ
ОРГАНІВ ДИХАННЯ НА
АМБУЛАТОРНОМУ ЕТАПІ**

Рекомендовано Центральним
методичним кабінетом з вищої
медичної освіти МОЗ України як
навчальний посібник для студентів
вищих медичних навчальних закладів
IV рівня акредитації

ПОЛТАВА – 2012

УДК: 616.24-002-071-07-08 (07)

ББК: 54.12

Б 77

Бойко М.Г. Діагностика, лікування і профілактика захворювань органів дихання на амбулаторному етапі / М.Г. Бойко, Д.М. Бойко, А.К. Вородюхіна [та інш.]. – Полтава: Полтавський літератор, 2012. – 99 с.

Схвалено та рекомендовано до друку ЦМК ВДНЗУ «УМСА» протокол № 7 від 21 квітня 2011 р.

Рекомендовано ЦМК з вищої медичної освіти МОЗ України протокол № 2 від 26.10.2011 р.

Рецензенти:

Завідувач кафедри госпітальної терапії №2
Івано-Франківського державного медичного університету,
д. мед.н., **професор Островський М.М.;**

Професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського, д.мед.н., **професор Грищук Л.А.**

У посібнику викладені основні дані щодо особливостей діагностики, лікування та профілактики найбільш поширених захворювань органів дихання, а також представлені сучасні дані щодо рідкісних захворювань легень.

Посібник призначений для студентів, лікарів-інтернів, лікарів загальної практики – сімейної медицини, пульмонологів, фтизіатрів, терапевтів.

ISBN

© М.Г. Бойко

ЗМІСТ

Список скорочень	5
РОЗДІЛ 1. Критерії класифікації, діагностики, лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій	6
1.1. Поширеність і медико-соціальне значення гострих респіраторних вірусних інфекцій.....	6
1.2. Класифікація та діагностичні критерії ГРВІ	7
1.3. Диференційна діагностика	8
1.4. Лікування хворих на ГРВІ	9
1.5. Профілактика ГРВІ	13
РОЗДІЛ 2. Класифікація, діагностика, лікування пневмоній на амбулаторному етапі	15
2.1. Поширеність і медико-соціальне значення пневмоній.....	15
2.2. Класифікація пневмоній	15
2.2.1. Негоспітальна пневмонія (діагностика, групи хворих, лікування)	17
2.2.2. Нозокоміальна пневмонія (критерії діагностики, лікування)	23
2.3. Профілактика пневмоній.....	26
РОЗДІЛ 3. Критерії класифікації, діагностики, лікування бронхіальної астми	28
3.1. Поширеність і медико-соціальне значення бронхіальної астми	28
3.2. Класифікація БА	30
3.3. Діагностичні критерії БА	30
3.4. Лабораторна і інструментальна діагностика БА.....	31
3.5. Диференційна діагностика	32
3.6. Лікування хворих на БА	33
3.6.1. Лікування БА поза загостренням	34
3.6.2. Ведення пацієнтів із загостренням БА	39
3.7. Профілактика БА	41
РОЗДІЛ 4. Класифікація, діагностика, лікування хронічного обструктивного захворювання легень	44

4.1. Поширеність і медико-соціальне значення хронічного обструктивного захворювання легень.....	44
4.2. Класифікація ХОЗЛ.....	45
4.3. Діагностика ХОЗЛ	46
4.4. Диференційна діагностика ХОЗЛ.....	47
4.5. Лікування хворих на ХОЗЛ	48
РОЗДІЛ 5. Саркоїдоз органів дихання: класифікація, діагностика, лікування	54
5.1. Поширеність і медико-соціальне значення саркоїдозу органів дихання	54
5.2. Етіологія, патогенез та чинники ризику саркоїдозу	55
5.3. Класифікація саркоїдозу	56
5.4. Діагностика саркоїдозу органів дихання	57
5.5. Диференційна діагностика саркоїдозу органів дихання..	63
5.6. Ускладнення саркоїдозу органів дихання	65
5.7. Лікування хворих на саркоїдоз	65
5.8. Диспансерне спостереження хворих на саркоїдоз.....	70
РОЗДІЛ 6. Ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт : класифікація, діагностика, лікування на амбулаторному етапі.....	73
6.1. Епідеміологія ідіопатичного фіброзуючого альвеоліту ...	73
6.2. Класифікація ідіопатичного фіброзуючого альвеоліту....	74
6.3. Діагностичні критерії	75
6.4. Лабораторно-інструментальна діагностика ІФА	78
6.5. Диференційна діагностика ІФА.....	82
6.6. Лікування хворих на ІФА.....	88
6.7. Прогноз у хворих на ІФА.....	95
Список літератури	96

Список умовних скорочень

БА	– бронхіальна астма
БАЛ	– бронхоальвеолярний лаваж
БАР	– біологічно активні речовини
БД	– бронходилататор
ВІЛ	– вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ВАІТ	– відділення анестезіології та інтенсивної терапії
ГКС	– глюкокортикостероїди
ГП	– госпітальна пневмонія
ГРВІ	– гострі респіраторні вірусні інфекції
ДЛСД	– дифузійна здатність легень при затримці дихання
ДЛСС	– дифузійна здатність легень в спокійному стані вентиляції
ІГКС	– інгаляційні глюкокортикостероїди
ІФА	– ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт
КТ	– комп'ютерна томографія
НП	– негоспітальна пневмонія
ОФВ ₁	– об'єм форсованого видиху за 1 секунду
ПОШвид	– пікова об'ємна швидкість видиху
РС	– респіраторно-сентиціальний
СОД	– саркоїдоз органів дихання
ТЕЛА	– тромбоемболія легеневої артерії
ХОЗЛ	– хронічне обструктивне захворювання легень
ФБС	– фібробронхоскопія
ФЖЄЛ	– форсована життєва ємність легень
ФЗД	– функція зовнішнього дихання
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів
EISS	– European Influenza Surveillance Scheme (Європейська мережа нагляду за грипом)
FiO ₂	– фракція кисню у повітрі, що видихається
PaO ₂	– парціальний тиск кисню в артеріальній крові

РОЗДІЛ 1. Критерії класифікації, діагностики, лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) та грип є сьогодні однією з найактуальніших медико-соціальних проблем як в Україні, так і цілому світі.

1.1. Поширеність і медико-соціальне значення

За даними МОЗ України у найбільш епідеміологічно-напружений період 2008 року захворюваність на ГРВІ складала близько 76,26 на 10 тис. населення, питома вага дітей до 14 років - 49,96%. Така тенденція щодо зростання рівнів захворюваності населення на грип та ГРВІ, загалом обумовлена зростанням захворюваності серед школярів, питома вага яких серед захворівших дітей становить понад 50%.

В Україні згідно з даними Європейської мережі нагляду за грипом (EISS) за 2008-2009 р.р. розповсюдженість гострих респіраторних вірусних інфекцій складає 318,2 на 100 тис. населення. ГРВІ є основною причиною тимчасової непрацездатності. Частота захворювань, що викликані респіраторними вірусними інфекціями зворотно пропорційна віку: нерідко у дітей перших років життя реєструється до 6–8 епізодів застуди на рік, тоді як у підлітків та дорослих їх число суттєво зменшується [Синопальников А. И., Козлов Р.С., 2007]. Джерелом зараження є хвора людина або вірусоносії протягом 7-14 днів після інфікування або захворювання. Розповсюдження інфекції відбувається повітряно-краплинним шляхом, хоча можливе зараження і через предмети. Частота і спектр збудника залежать від пори року. Зважаючи на сувору типоспецифічність імунітету одна і та ж людина може хворіти протягом року неодноразово. Підйоми захворюваності грипом спостерігаються в зимовий час з грудня по лютий, а активність інших респіраторних інфекцій доводиться на весну – осінь [Илькович М.М., Симаненков В.И., 2007].

1.2. Класифікація та діагностичні критерії ГРВІ

КЛАСИФІКАЦІЯ ГРВІ

До групи ГРВІ відносяться:

- Грип
- Парагрип
- Аденовірусна інфекція
- Респіраторно-синцитіальна вірусна інфекція
- Риновірусна інфекція.

ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ГРВІ

Анамnestичні: контакт з пацієнтом, хворим ГРВІ.

Клінічні: прояви хвороби залежать від збудника.

Грип: провідними симптомами є: інтенсивний головний біль, що починається біля скронь, захоплює лобову область, переходить на очні яблука і надбрівні дуги; короткочасна, одно-хвильова висока лихоманка з першого дня хвороби, що досягає при важкій формі 40°C, при середній тяжкості – 39°C, легкій - 38°C. Катаральні явища частіше запізнюються на 1-2 дні або взагалі не з'являються. Неприємні стани і запаморочення бувають виражені в старечому і юнацькому віці, а також у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, атеросклерозом судин головного мозку, зниженим харчуванням.

Парагрип: найбільш постійний симптом - сухий кашель, що виникає з першого дня хвороби. Кашель поступово посилюється, стає грубим, «гавкаючим». Температура тіла підвищується поступово. Максимальний підйом наголошується на другий день хвороби, температурна крива може бути двохвильова. У деяких пацієнтів температура тіла залишається нормальною протягом хвороби.

Аденовірусна інфекція: захворювання починається з появи невеликого головного болю, болю в очах, світлобоязні і слезотечі. Температура тіла підвищується поступово. Максимальний підйом спостерігається на 2-3 день хвороби. Лихоманка носить тривалий, часто двохвильовий характер. Характерне ураження очей у вигляді

однобічного катарального кон'юнктивіту, який може стати плівчастим.

Респіраторно-синцитіальна вірусна інфекція: провідний симптом - сухий, тривалий кашель, який через 4-5 днів стає вологим. Супроводжується болями в грудній клітці без чіткої локалізації. Температура тіла підвищується з першого дня хвороби, максимальний підйом досягається до 2-3 дня. У деяких хворих температура тіла залишається нормальною весь період хвороби.

Риновірусна інфекція: ведучими симптомами - є катаральні: чхання, біль і першіння в горлі. Через декілька годин з'являються рясні слизоподібні виділення. Температура тіла нормальна або субфебрильна.

ЛАБОРАТОРНО - ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА:

- **клінічний аналіз крові.** Зміни неспецифічні (зниження або підвищення рівня лімфоцитів, підвищення ШОЕ або незмінене ШОЕ, лейкоцитоз, нормоцитоз або лейкопенія);
- **рентгенологічне дослідження органів грудної клітки.** Посилення судинного малюнка і розширення тіні кореня легені при важких вірусних інфекціях за рахунок токсичного набряку;
- **імунофлюорометричний тест.** Виявлення в гострому періоді хвороби антигенів до різних вірусів в клітинах відділяемого верхніх дихальних шляхів.

1.3. Диференціальна діагностика ГРВІ

Табл.1. Основні критерії диференціальної діагностики ГРВІ

Ознаки	Інфекція				
	Грипозна	Парагрипозна	Адено-вірусна	РС-вірусна	Рино-вірусна
1	2	3	4	5	6
Інкубаційний період	Декілька годин - до 2 діб	3-4 дня	5-6, рідше 11 днів	3-5 днів	1 -6 днів

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6
Початок захворювання	Раптовий, гострий	Поступовий	Поступовий, рідше гострий	Гострий	Гострий
Симптоми інтоксикації	Домінують	Слабко виражені	Слабко виражені	Слабко виражені	Відсутні
Лихоманка	Висока з першого дня	Субфібрильна з поступовим підвищенням. Максимальна на 2 день	Висока тривала з 2-3 дня	Помірна з поступовим підвищенням	Відсутня або субфібрильна
Катаральні явища	Виражені з 2-3 дня	Виражені з першого дня	Виражена ринорея з першого дня	Виражений сухий кашель	Різко виражена ринорея
Лімфаденіт	Рідко регіональний	Немає	Часто може бути генералізованим	Буває регіональний	Немає
Збільшення печінки	Немає	Немає	Можливе	Немає	Немає
Трахеїт	Зустрічається часто	Буває рідко	Буває рідко	Буває рідко	Не буває
Біль в очах	Часто	Немає	Рідко	Немає	Немає
Біль у м'язах	Часто	Рідко	Рідко	Рідко	Немає

1.4. Лікування хворих на ГРВІ

Симптоматичне лікування повинно бути спрямоване на зменшення лихоманки, больового синдрому, дегідратації. Через можливий розвиток синдрому Reye, особливо у дітей та підлітків, не рекомендується використовувати саліцилати. В якості анальгезуючого та жарознижуючого засобу перевагу варто надавати парацетамолу. Не слід також призначати протикашльові препарати, які мають здатність погіршувати евакуацію респіраторного секрету особливо на ранніх стадіях захворювання, коли відмічається пригнічення функції

миготливих війок епітелію дихальних шляхів [Nicholson K.G., 1999; Синопальников А.И., Козлов Р.С., 2007].

Лікування хворих на ГРВІ легкого та середнього ступеня тяжкості проводять в домашніх умовах. Стаціонарного лікування потребують хворі з важкими і ускладненими формами, а також пацієнти, що мають супутню патологію. Залишених вдома хворих, за можливості ізолюють. У гарячковий період хворим рекомендується ліжковий режим, молочно-рослинна дієта, збагачена вітамінами, рясне пиття.

Рекомендується неспецифічна протизапальна терапія, симптоматична терапія для зменшення головного, м'язевого болю, лихоманки.

Нестероїдні протизапальні препарати. Як безпечний і протизапальний засіб призначається «Панадол» у пігулках по 2 пігулки 3-4 рази на день протягом 2-3 днів. «Колдрекс», «Фервекс» та інші препарати, що містять парацетамол, призначаються в тих же дозах. Неускладнений перебіг грипу супроводжується явищами трахеїту або трахеобронхіту, не є однозначним критерієм до призначення антибіотиків, оскільки їх призначення не попереджає розвиток вторинних бактеріальних ускладнень. При загостренні супутнього хронічного бронхіту, хронічного обструктивного захворювання легень антибіотики рекомендовані тільки за наявності:

- двох з трьох критеріїв Anthonisen (посилення задишки, збільшення об'єму харкотиння та посилення "гнійності" харкотиння);
- критерії Ball (наявність більше 4 загострень протягом останнього року та/або наявність супутніх серцево-судинних захворювань);
- гостра дихальна недостатність;
- тяжка ступінь бронхіальної обструкції (ОФВ1 <35% від повинного).

Таб. 2. Ведення пацієнтів з грипоподібними захворюваннями



У випадках клініко-рентгенологічної діагностики пневмонії (на фоні ГРВІ) слід проводити антибіотикотерапію з урахуванням найбільш вірогідних збудників (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), місцевих епідеміологічних даних про структуру збудників та їхню чутливість до антибактеріальних

препаратів [Синопальников А.И., Козлов Р.С., 2007; Авдеев С.Н., 2006].

Специфічна противірусна терапія призначається в перші 24 - 48 годин.

Грип. Схема лікування неускладненого типового грипу з легким та помірно важким перебігом включає ремантадин (що володіє противірусною активністю проти вірусу А і антитоксичною дією проти грипу В). При легкому перебігу застосовують по 1 пігулці 3 рази на день протягом 5 днів, при середньому ступені тяжкості і важкій формі грипу в перший день по 2 пігулки 3 рази на день, другий і третій по 2 пігулки 2 рази на день, четвертий і п'ятий по 2 пігулки 1 раз на день. Протипоказанням до застосування є тиреотоксикоз, вагітність, годування груддю, гострі захворювання печінки і нирок.

Амантадин (мідантан) ефективний проти вірусу А. Призначають по 1 пігулці 2 рази на день протягом 3-5 днів.

Арбідол активний по відношенню до грипу А і В. Приймається всередину до їжі по 2 пігулки 3 рази на день протягом 3 днів.

Адапромін активний по відношенню до грипу А і В. Приймається всередину після їжі по 1 пігулці 1 раз на добу протягом 5 днів.

Рибавірин (віразал, вірамід) володіє противірусною активністю проти грипу А і В. Призначається по 1 пігулці 3 рази на день після їжі протягом 5-8 днів. Протипоказання: тиреотоксикоз, гострі захворювання печінки і нирок, вагітність та годування груддю.

Парагрип. Дейтифорін призначається щодня до їжі в 1 день по 2 пігулки 3 рази на день, з 2 по 3 день по 2 пігулки 2 рази на день, 4 день по 2 пігулки 1 раз на день. Протипоказання: гострі захворювання печінки і нирок.

Аденовірусна інфекція. При кон'юнктивітах: **трифлюридин** 3-5 краплі кожні 6 годин протягом 5-6 днів. Свіжоприготований водний розчин **оксоліну** 0,2% по 2 краплі 5 разів на день або альбуцид (20% розчин сульфацил натрію) по 2 краплі 4-5 разів на день 5-6 днів.

РС вірусна інфекція. Дейтифорін призначається щодня до їжі в 1 день по 2 пігулки 3 рази на день, в 2 і 3 день по 2 пігулки 2 рази на день, 4 день по 2 пігулки 1 раз на день Протипоказання: гострі захворювання печінки і нирок

Риновірусна інфекція: специфічна терапія не розроблена.

1.5. Профілактика ГРВІ

Дібазол - 0,02 по 1 пігулці 1 раз на день протягом 10 днів.

Інтерферон - по 5 крапель в кожен носовий хід 2 рази на день.

Аміксин - 0,125 по 1 пігулці 1 раз на тиждень не більше 4 тижнів.

Оксолінова мазь - 0,25% 2 рази на день змащувати кожен носовий хід.

Афлубін - по 10 крапель 1 раз на день протягом 10 днів.

Вітамінотерапія - (вітамін С, А, Е).

Вакцинація - грипозною вакциною 1 раз на рік в жовтні та/або в першій половині листопада для створення достатнього імунного прошарку .

Лікування ГРВІ спрямоване на лікування окремих симптомів (кашлю, закладеності носа та ринореї). Так декстрометорфан ефективний для лікування кашлю у дорослих, але не у дітей та підлітків. Кодеїн не є ефективним засобом для лікування кашлю при застуді. Гідроксикодон недостатньо досліджений при кашлі, що викликаний ГРВІ. Топічні назальні та оральні деконгестанти можуть використовуватись для полегшення назальних симптомів у дорослих та підлітків, але не більше ніж протягом 3 діб. Антигістамінні препарати та комбінації антигістамінні/деконгестанти приводять до помірного полегшення симптомів у дорослих. Нові (без седативного ефекту) антигістамінні препарати неефективні для лікування кашлю. Топічний іпратропій (флурбіпрофен) полегшує назальні симптоми у дорослих та дітей. Використання антибактеріальних препаратів не призводить до зменшення вираженості симптомів та тривалості захворювання. Альтернативна терапія (ехінацея, цинк, вітамін С) не рекомендується для лікування ГРВІ. Але дихання зволженим повітрям або рясне пиття можуть бути використані без небезпеки за

розвиток побічних явищ. Профілактичний прийом вітаміну С може зменшити ймовірність захворіти у осіб схильних до значних фізичних навантажень та психічних стресів [Madeline Simasek, David A. Blandino, 2007].

РОЗДІЛ 2. Класифікація, діагностика, лікування пневмоній на амбулаторному етапі

Пневмонія - гостре інфекційне захворювання, переважно бактеріальної етіології, яке характеризується вогнищевим ураженням респіраторних відділів легень та наявністю внутрішньо-альвеолярної ексудації.

2.1. Поширеність і медико-соціальне значення пневмоній

Пневмонії належать до найбільш поширених гострих інфекційних захворювань. Захворюваність на негоспітальну пневмонію у дорослих коливається від 11,6 % в осіб молодого і середнього віку до 25-44 % у старших вікових групах (старше 65 років).

Летальність при негоспітальній пневмонії найменша в осіб молодого і середнього віку без супутніх захворювань (1-3 %). В осіб старших вікових груп за наявності супутніх захворювань (ХОЗЛ, злоякісні новоутворення, алкоголізм, цукровий діабет, захворювання нирок і печінки, серцево-судинні захворювання та ін.), а також у тяжких випадках перебігу пневмонії цей показник досягає 15-30%.

2.2. Класифікація пневмоній

Виділяють такі види пневмонії:

- **негоспітальна** (позалікарняна, розповсюджена, амбулаторна);
- **нозокоміальна** (госпітальна);
- **аспіраційна**;
- **пневмонія в осіб з тяжкими порушеннями імунітету** (вроджений імунодефіцит, ВІЛ-інфекція, ятрогенна імуносупресія).

Найбільше практичне значення має поділ пневмонії на негоспітальну (набуту поза лікувальним закладом) та нозокоміальну (набуту в лікувальному закладі). Такий поділ не пов'язаний із тяжкістю перебігу захворювання, а єдиним критерієм розподілу є те оточення, в якому розвинулась пневмонія.

Крім того, залежно від тяжкості розрізняють пневмонію легкого, середньотяжкого та тяжкого перебігу. Однак досі не розроблено чітких критеріїв щодо розподілу пневмонії легкого та середньотяжкого перебігу. Оскільки обсяг діагностичних та лікувальних заходів при пневмонії цих ступенів тяжкості майже однаковий, доцільно об'єднати їх в одну групу - пневмонію з нетяжким перебігом.

Слід дотримуватись такого **визначення пневмонії з тяжким перебігом** - це особлива форма захворювання різної етіології, яка проявляється тяжким інтоксикаційним синдромом, гемодинамічними змінами, вираженою дихальною недостатністю та/або ознаками тяжкого сепсису або септичного шоку, характеризується несприятливим прогнозом та потребує проведення інтенсивної терапії.

Рекомендують виділяти "малі" та "великі" критерії тяжкого перебігу пневмонії.

"Малі" критерії тяжкого перебігу пневмонії:

- частота дихання 30 за 1 хв. та більше;
- порушення свідомості;
- SaO_2 менше 90 % (за даними пульсоксиметрії), парціальний тиск кисню в артеріальній крові (далі - PaO_2) нижче 60 мм рт. ст.;
- систолічний артеріальний тиск нижче 90 мм рт. ст.;
- двобічне або багаточасткове ураження легень, порожнини розпаду, плевральний випіт.

"Великі" критерії тяжкого перебігу пневмонії:

- потреба в проведенні штучної вентиляції легень;
- швидке прогресування вогнищево-інфільтративних змін в легенях збільшення розмірів інфільтрації більше ніж на 50 % протягом найближчих 2 діб;
- септичний шок або необхідність введення вазопресорних препаратів протягом 4 год. та більше;
- гостра ниркова недостатність (кількість сечі менше 80 мл за 4 год. або рівень креатиніну в сироватці крові вище 0,18 ммоль/л, або концентрація азоту сечовини вище 7 ммоль/л (азот сечовини =

сечовина (ммоль/л) / 2,14) за (відсутності хронічної ниркової недостатності).

Про тяжкий перебіг пневмонії свідчить наявність у хворих не менше двох "малих" або одного "великого" критерію, кожен з яких достовірно підвищує ризик розвитку летального кінця. У таких випадках рекомендується невідкладна госпіталізація хворих у відділення анестезіології та інтенсивної терапії (далі - ВАІТ).

2.2.1. Негоспітальна пневмонія

Під негоспітальною пневмонією (далі - НП) слід розуміти гостре захворювання, яке виникло в позалікарняних умовах та супроводжується симптомами інфекції нижніх дихальних шляхів (лихоманка; кашель; виділення мокротиння, можливо гнійного; біль у грудях та задишка) і рентгенологічними ознаками нових вогнищево-інфільтративних змін у легенях за відсутності очевидної діагностичної альтернативи.

Діагностика НП

Діагноз НП є **визначенням** за наявності у хворого рентгенологічно підтвердженої вогнищевої інфільтрації легеневої тканини та не менше 2 клінічних ознак із нижченаведених:

- гострий початок захворювання з температурою тіла вище 38° С;
- кашель з виділенням мокротиння;
- фізикальні ознаки (притуплений або тупий перкуторний звук, ослаблене або жорстке бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітації);
- лейкоцитоз (більше $10 \cdot 10^9/\text{л}$) та/або паличкоядерний зсув (більше 10 %).

За відсутності або неможливості отримання рентгенологічного підтвердження наявності вогнищевої інфільтрації в легенях діагноз НП є **неточним/невизначеним**. При цьому діагноз захворювання встановлюють з урахуванням даних епідеміологічного анамнезу, скарг хворого та виявлених у пацієнта відповідних фізикальних ознак. Слід

відзначити, що за такої ситуації діагноз НП отримує рентгенологічне підтвердження лише в 22 % випадків.

Припущення про наявність НП **малоймовірне** у хворих з лихоманкою, скаргами на кашель, задишку, виділення мокротиння та/або біль в грудях за відсутності фізикальних ознак та неможливості проведення рентгенологічного дослідження органів грудної клітки.

Групи хворих на НП

Враховуючи відомі певні обмеження традиційних методів етіологічної діагностики НП, доцільним є поділ пацієнтів на окремі групи, у відношенні до кожної з яких можна передбачити найбільш ймовірних збудників та їх чутливість до антибактеріальних препаратів.

Пропонується розподіляти всіх дорослих пацієнтів з НП на чотири групи.

До **I групи** відносять хворих на НП з нетяжким перебігом, які не потребують госпіталізації, без супутньої патології та інших модифікуючих факторів. Найбільш часто збудниками НП у таких пацієнтів є *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae* (як правило, у курців) та респіраторні віруси. У 30 - 50 % пацієнтів збудника не визначають взагалі, тому проводити рутинну мікробіологічну діагностику недоцільно. Певну цінність можуть мати дані епідеміологічних досліджень (групова захворюваність осіб молодого віку в організованих колективах характерна для інфекції, спричиненої *S. pneumoniae* або *M. pneumoniae*).

До **II групи** відносять хворих на НП з нетяжким перебігом, які не потребують госпіталізації, з наявністю супутньої патології (хронічне обструктивне захворювання легень, ниркова та серцева недостатність, цереброваскулярне захворювання, пухлина, цукровий діабет, хронічне захворювання печінки різної етіології, психічний розлад, алкоголізм) та/або інших модифікуючих факторів. Збудниками НП у цих хворих є *S. pneumoniae* (в тому числі антибіотикорезистентні штами), *H. influenzae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*. Слід враховувати і

можливість грамнегативної інфекції: родини *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella spp.*), особливо у людей похилого віку. Необхідно передбачити також імовірність анаеробної інфекції за наявності НП в осіб з несанованою порожниною рота, клініко-анамнестичними даними щодо неврологічних захворювань та/або порушеннями акту ковтання. Рутинна мікробіологічна діагностика у цих хворих також малоінформативна і практично не впливає на вибір антибіотиків. Однак близько у 20 % хворих цієї групи можливе виникнення потреби в госпіталізації через неефективність амбулаторного лікування та/або загострення/декомпенсації супутніх захворювань.

До **III групи** відносять хворих на НП з тяжким перебігом, які потребують госпіталізації у терапевтичне відділення за медичними (наявність несприятливих прогностичних факторів) показаннями. У пацієнтів цієї групи розвиток НП може бути зумовлений *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, атиповими збудниками, грамнегативними ентеробактеріями. У 10 - 40 % хворих III групи нерідко виявляють "змішану" інфекцію (тобто поєднання типових бактеріальних та атипових збудників). Така різниця в частоті виявлення збудників зумовлена особливостями мікробіологічних методів діагностики, які використовують різні дослідники.

До **IV групи** відносять хворих на НП з тяжким перебігом, які потребують госпіталізації у ВРІТ. Спектр мікробної флори у таких пацієнтів включає *S. pneumoniae*, *Legionella spp.*, *H. influenzae*, грамнегативні ентеробактерії, *S. aureus* та *M. pneumoniae* (досить рідко). За наявності модифікуючих факторів збудником НП може бути *P. aeruginosa*.

Антибактеріальна терапія НП

Діагноз НП - безумовне показання для застосування антибіотиків, які є основою лікування у таких хворих. Антибактеріальне лікування необхідно починати одразу після встановлення діагнозу, особливо у тих пацієнтів з НП, які потребують госпіталізації. Абсолютно неприйнятним є зволікання з терміновим

призначенням антибіотиків **пацієнтам із тяжким перебігом захворювання** через відсутність результатів бактеріоскопії і посіву мокротиння, оскільки **затримка введення першої дози антибіотика на 4 год. і більше зумовлює значне підвищення ризику смерті** таких хворих.

У хворих на **НП I групи** адекватний клінічний ефект можливий при пероральному прийомі антибактеріального препарату (**монотерапія!**). Як засіб вибору рекомендують амоксицилін або макролід (азитроміцин, кларитроміцин, мідекаміцин, спіраміцин). За неможливості прийому хворим препарату вибору, призначають альтернативний препарат - респіраторний фторхінолон III - IV покоління. У випадку неефективності амоксициліну через 48 - 72 год. лікування у якості препарату другого ряду призначають макролід або доксициклін. Це зумовлено їх високою активністю у відношенні до атипових збудників, які можуть бути найбільш ймовірною причиною невдалого лікування амінопеніциліном. У випадку неефективності стартової антибіотикотерапії макролідом препаратом другого ряду може бути амоксицилін або ж фторхінолон III - IV покоління. Можливою причиною неефективності лікування макролідом може бути наявність резистентних до цієї групи антибіотиків штамів пневмокока або захворювання викликане грамнегативними збудниками.

У хворих на **НП II групи** виражений клінічний ефект також можливий у разі перорального прийому антибіотика. Однак, оскільки збільшується ймовірність етіологічної ролі грамнегативних мікроорганізмів (у тому числі тих, що мають деякі механізми розвитку резистентності до антибіотиків), як засіб вибору слід використовувати захищений амінопеніцилін (амоксицилін / клавуланова кислота) або цефалоспорин II покоління (цефуроксиму аксетил). Альтернативною терапією може бути застосування фторхінолону III - IV покоління. За неможливості перорального прийому препарату або низького комплайнсу призначають парентеральний цефалоспориновий антибіотик III покоління (краще цефтріаксон внутрішньом'язово, який

можна застосувати 1 раз на добу). У хворих II групи відсутність ефекту при лікуванні препаратами вибору може бути пов'язана з тим, що етіопатогенами НП є атипові збудники. Тому на другому етапі антибіотикотерапії слід додати макролід до β -лактаму або ж замість такої комбінованої терапії призначити монотерапію фторхінолоном III - IV покоління.

Хворим I та II груп, які госпіталізовані за соціальних обставин, призначають відповідну пероральну антибактеріальну терапію.

У хворих, які **госпіталізовані за медичними показаннями,** припускають більш тяжкий перебіг НП, тому терапію доцільно розпочинати з призначення антибіотиків парентерально (в/м, в/в). Через 3 - 4 дні при досягненні позитивного клінічного ефекту (нормалізація температури тіла, зменшення вираженості інтоксикації та інших симптомів захворювання) можливий перехід до перорального прийому антибіотика до завершення повного курсу антибактеріальної терапії (ступінчаста терапія - див. далі).

Госпіталізованим у терапевтичне відділення хворим **III групи** необхідно проводити комбіновану антибіотикотерапію з використанням захищеного амінопеніциліну (амоксацилін / клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам) парентерально, або цефалоспорину II - III покоління (цефуроксиму аксетіл, цефотаксим, цефтріаксон) у поєднанні з макролідом. За відсутності порушень всмоктування в травному тракті макролід приймається перорально. За неможливості прийому хворим препарат вибору слід призначити фторхінолон III - IV покоління (монотерапія).

У хворих цієї групи відсутність ефекту при лікуванні препаратами вибору може бути пов'язана з тим, що етіопатогенами НП є грамнегативні ентеробактерії, що продукують β -лактамази розширеного спектра дії - інактиватори цих груп антибіотиків. В зв'язку з цим, на другому етапі антибіотикотерапію слід продовжити фторхінолоном III - IV покоління або ж карбапенемом.

Хворим **IV групи** слід невідкладно призначити антибактеріальну терапію, оскільки відстрочування призначення антибіотика навіть на 4 год. достовірно підвищує ризик смерті таких пацієнтів.

Для лікування хворих цієї групи, які не мають факторів ризику інфікування *P. aeruginosa*, рекомендують внутрішньовенно вводити: захищений амінопеніцилін (амоксицилін / клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам) або цефалоспорин III покоління (цефотаксим, цефтріаксон) у поєднанні із макролідом. В якості альтернативної терапії пропонують комбінацію фторхінолону III - IV покоління з β-лактамамом. При легіонельозній пневмонії ефективне поєднання макроліда з рифампіцином, а в якості альтернативної терапії рекомендують призначати фторхінолон III - IV покоління.

Для лікування хворих **IV групи** з наявністю факторів ризику інфікування *P. aeruginosa* необхідно призначати внутрішньовенно: антипсевдомонадний цефалоспорин III - IV покоління (цефтазидим, цефоперазон, цефепім) у поєднанні з аміноглікозидом та левофлоксацином або цирофлоксацином. В якості альтернативної терапії пропонують цефалоспорин, активний у відношенні до синьогнійної палички (цефтазидим, цефоперазон, цефепім), у поєднанні з аміноглікозидом та макролідом.

Оцінку ефективності антибактеріальної терапії препаратом першого ряду необхідно **(обов'язково!)** проводити через 48 год. від початку лікування (повторний огляд хворого). Доцільним є контакт із пацієнтом по телефону на другий день від початку лікування.

Основними критеріями ефективності в ці терміни слід вважати зменшення вираженості інтоксикації та зниження температури тіла хворого, відсутність ознак дихальної недостатності. Якщо на початку лікування у пацієнта були відсутні ці прояви захворювання, слід орієнтуватися на його загальний стан та показники загального клінічного аналізу крові (кількість лейкоцитів, швидкість осідання еритроцитів (далі - ШОЕ)). За наявності позитивної динаміки наведених показників продовжують призначену антибактеріальну

терапію. Якщо у пацієнта зберігаються висока лихоманка та інтоксикація або симптоматика прогресує, то лікування слід вважати неефективним, антибактеріальний засіб замінити на антибіотик другого ряду та повторно визначити доцільність госпіталізації.

У пацієнтів з нетяжким перебігом НП антибактеріальна терапія може бути завершена після досягнення нормалізації температури тіла протягом 3 - 5 днів. В таких випадках тривалість лікування складає, як правило, 7 - 10 днів. У разі отримання клінічних або епідеміологічних даних, які свідчать про мікоплазмену або хламідійну етіологію НП, тривалість антибактеріальної терапії складає в середньому 10 - 14 днів. Якщо позитивного ефекту лікування досягнуто, в ці терміни заміна антибіотика недоцільна.

При лікуванні хворих на НП стафілококової етіології або зумовлену грамнегативними ентеробактеріями рекомендують проведення більш тривалої антибактеріальної терапії - від 14 до 21 дня, а за наявності даних про легіонельозну етіологію захворювання - 21 день.

2.2.2. Нозокоміальна (госпітальна) пневмонія

Нозокоміальна (госпітальна) пневмонія (далі - ГП) - захворювання, що характеризується появою на рентгенограмі нових вогнищево-інфільтративних змін в легенях через 48 год. і більше після госпіталізації в поєднанні з клінічною симптоматикою, яка підтверджує їх інфекційну природу (нова хвиля лихоманки, гнійне харкотиння або гнійне виділення із трахеобронхіального дерева, лейкоцитоз та ін.), при виключенні інфекцій, що знаходилися в інкубаційному періоді на момент надходження хворого до стаціонару.

Критерієм класифікації ГП є термін розвитку захворювання, наявність чи відсутність факторів ризику її розвитку. За цією класифікацією виділяють такі види ГП:

- **рання ГП** - виникає протягом перших 5 днів з моменту госпіталізації і зумовлена збудниками, які були у хворого ще до надходження до стаціонару, - *S. pneumoniae*, *H. influenzae*,

метициліночутливий *S. aureus* (далі - MSSA) та інші представники нормальної мікрофлори порожнини ротоглотки. Найчастіше ці збудники чутливі до антимікробних препаратів, що традиційно використовуються, а пневмонія має більш сприятливий прогноз;

- **пізня ГП** - розвивається не раніше 6 дня госпіталізації і спричинена власне госпітальною мікрофлорою з більш високим ризиком наявності високовірулентних і полірезистентних збудників, таких як *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, представники родини *Enterobacteriaceae*, метицилінорезистентний *S. aureus* (далі - MRSA). Така ГП характеризується менш сприятливим прогнозом.

З огляду на тяжкість перебігу захворювання, серйозність прогнозу й особливості ведення реанімаційних хворих виділяють в особливу форму так звану **вентилятор-асоційовану пневмонію (далі - ВАП)** - пневмонія, яка виникла через 48 год. від початку проведення ШВЛ за відсутності ознак легеневої інфекції на момент інтубації.

Незважаючи на відомі обмеження, клінічне обстеження залишається "відправною точкою" діагностики ГП, а дані інших методів (у тому числі й інвазивних) лише інтерпретують з урахуванням клінічної картини ГП. Для ГП характерна поява нових інфільтративних змін на рентгенограмі органів грудної клітки в поєднанні з такими ознаками інфекційного захворювання, як лихоманка, виділення гнійного мокротиння та/або лейкоцитоз. В зв'язку з цим до числа формалізованих **діагностичних критеріїв ГП** відносять:

- появу на рентгенограмі нових вогнищево-інфільтративних змін у легенях
- дві з наведених нижче ознак:
 - 1) температура тіла вище 38,3° C;
 - 2) бронхіальна гіперсекреція;
 - 3) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (FiO_2 - фракція кисню у повітрі, що видихається, %) менше 240;
 - 4) кашель, тахіпное, локальна крепітація, вологі хрипи, бронхіальне дихання;

- 5) кількість лейкоцитів у крові менше $4,0 \times 10^9/\text{л}$ чи більше $12,0 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерний зсув більше 10 %;
- 6) гнійне мокротиння / бронхіальний секрет (більше 25 поліморфноядерних лейкоцитів в полі зору при мікроскопії з малим збільшенням, $\times 100$).

Діагноз ГП - безумовне показання для застосування антибіотиків, які є основою лікування у таких хворих. Антибактеріальне лікування необхідно починати одразу після встановлення діагнозу. Абсолютно неприйнятне є зволікання з терміновим призначенням антибіотиків пацієнтам **із тяжким перебігом захворювання** через відсутність результатів бактеріоскопії і засіву мокротиння, оскільки **затримка введення першої дози антибіотика на 4 год. зумовлює значне підвищення ризику смерті** таких хворих.

Найважливішим фактором підвищення виживання хворих на ГП є своєчасне призначення адекватної антибіотикотерапії.

Найбільш виправданим підходом до емпіричної антибіотикотерапії хворих на ГП є лікування в залежності від термінів виникнення пневмонії ("рання", "пізня") та наявності модифікуючих факторів ризику інфікування полірезистентними штамми мікроорганізмів. У хворих на "ранню" ГП без факторів ризику наявності полірезистентних штамів збудників найбільш ймовірними збудниками захворювання можуть бути *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* (MSSA), грамнегативні бактерії кишкової групи зі звичайною чутливістю до антибіотиків: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *S. marcescens*. Для лікування цих хворих використовують: цефтріаксон або фторхінолон III - IV покоління, або ампіцилін/сульбактам, або меропенем.

У хворих на "ранню" ГП з факторами ризику наявності полірезистентних штамів збудників та "пізню" ГП найбільш ймовірними збудниками захворювання можуть бути грамнегативні бактерії (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* (продуценти ESBL) *Acinetobacter spp.*, *L. pneumophila*) або грампозитивні коки резистентні до метициліну - *S.*

aureus (MRSA). Для лікування цих хворих використовують: цефалоспорин з антисиньогнійною активністю (цефепім, цефтазидим) або карбапенем (іміпенем, меропенем), або захищений β-лактам (піперацилін/тазобактам) у поєднанні з фторхінолоном із антисиньогнійною активністю або аміноглікозидом (амікацин, гентаміцин, тобраміцин), а також із лінезолідом або ванкоміцином (за наявності факторів ризику MRSA чи високої частоти нозокоміальних інфекцій у даному стаціонарі).

Традиційна тривалість антибіотикотерапії хворих на ГП складає, як правило, 14 - 21 день. Збільшення її тривалості може призвести до суперінфекції полірезистентними госпітальними збудниками, зокрема *P. aeruginosa* і мікроорганізмами родини *Enterobacteriaceae*. Значне клінічне поліпшення спостерігається вже протягом перших 6 днів терапії, а збільшення її тривалості до 14 днів призводить до колонізації *P. aeruginosa* і мікроорганізмами родини *Enterobacteriaceae*.

2.3. Профілактика пневмоній

З метою профілактики позалікарняної пневмонії застосовується пневмококова і гриппозна вакцини.

Пневмококова вакцинація. Згідно з рекомендаціями Комітету радників по імунізаційній практиці, пневмококову вакцину слід вводити за наявності чинників ризику розвитку пневмококової інфекції:

- особам у віці > 65 років,
- особам у віці від 2 до 64 років із захворюваннями внутрішніх органів (хронічні захворювання серцево-судинної системи, хронічні бронхолегеневі захворювання, цукровий діабет, хронічні захворювання печінки, алкоголізм і ін.),
- особам у віці від 2 до 64 років функціональною або органічною аспленією,
- особам у віці від 2 років з імунодефіцитними станами.

Грипозна вакцина. Високоєфективна в запобіганні розвитку грипу і його ускладнень (в т.ч. пневмоній) у здорових осіб молодше 65 років. В осіб старшого віку вакцинація помірно ефективна, але при цьому може знизити частоту інфекцій верхніх дихальних шляхів, пневмонії, госпіталізації і смерті.

Грипозну вакцину слід вводити групам ризику:

- особам старше 50 років,
- особам, що проживають в притулках для людей похилого віку,
- пацієнтам хронічними бронхо-легеневими (включаючи бронхіальну астму) і серцево-судинними захворюваннями,
- дорослим, які підлягають постійному медичному спостереженню, і які на стаціонарному лікуванні в попередньому році з приводу метаболічних розладів (включаючи цукровий діабет), захворювань нирок, гемоглобінопатії, імуносупресії (включаючи ВІЛ).
- жінкам, які знаходяться на II і III триместрах вагітності.
- лікар, медсестрам та іншому персоналу лікарень і амбулаторних установ,
- співробітникам відділення сестринського
- членам сімей (включаючи дітей) осіб, які входять до групи ризику,
- медичним працівникам, які здійснюють вдома за особами, які відносяться до групи ризику.

Оптимальний час вакцинації - жовтень - перша половина листопада. Обидві вакцини вводяться одночасно (у різні руки).

РОЗДІЛ 3. Критерії, класифікації, діагностика та лікування бронхіальної астми

Бронхіальна астма (БА) - хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, в якому бере участь велика кількість різних клітин, особливо опасисті, еозинофіли, Т-лімфоцити, нейтрофіли і ендотеліоцити. В схильних до респіраторних хвороб осіб це запалення приводить до рецидивуючих епізодів свистячого дихання, задишки, «скутості в грудній клітці» і кашлю, особливо вночі і рано вранці. Ці епізоди зазвичай пов'язані з поширеною, але варіабельною обструкцією дихальних шляхів, які часто закінчуються спонтанно, або під впливом лікування. Запалення також викликає розвиток гіперреактивності бронхів у відповідь на різні стимулюючі фактори.

3.1. Поширеність і медико-соціальне значення

БА є найбільш поширеним у всьому світі хронічним захворюванням. По даним ВООЗ, опублікованим в 2000 р. 100-150 млн. чоловік у всьому світі страждає БА. Розповсюдження БА серед дорослого населення Росії коливається від 0,7 до 1,2 %. У останні декілька десятиків років наголошується тенденція до збільшення захворюваності БА, не в останню чергу і за рахунок поліпшення діагностики.

Відсутність успіху лікування нерідко зустрічається у молодих пацієнтів із-за недбалого відношення до прийому базисних протизапальних препаратів, невисокою комплаєнтністю і неадекватної оцінки тяжкості захворювання. Течія БА значно знижує якість життя пацієнтів, погіршує їх соціальну адаптацію, приводить до стійкої втрати працездатності і інвалідизації.

Чинники ризику БА

Захворювання може розвинути за наявності наступних основних чинників:

- внутрішні: генетична схильність, атопія, гіперреактивність дихальних шляхів, стать, расова/етнічна належність;
- зовнішні: домашні алергени (домашній пил, алергени тварин,

алергени тарганів), зовнішні алергени (пилки, гриби), професійні (сенсibiliзатори), паління (пасивне, активне), повітряні поллютанти (зовнішні поллютанти, поллютанти приміщень), респіраторні інфекції (гігієнічна гіпотеза), паразитарні інфекції, соціально-економічний статус, число членів сім'ї, дієта та ліки, ожиріння.

Чинники, що провокують загострення БА і/або є причиною збереження симптомів: домашні і зовнішні алергени, поллютанти приміщень і зовнішні повітряні поллютанти, респіраторні інфекції, фізичне навантаження і гіпервентиляція, зміна погодних умов, діоксид сірки, їжа, харчові добавки, ліки, чрезмірні емоційні навантаження, паління (активне і пасивне), тригери (домашні аерозолі, запахи, фарби).

Запалення при БА

У основі патогенезу БА лежить хронічний запальний процес в бронхіальній стінці, такий, що приводить до спазму, набряку слизової, гіперсекреції слизу і бронхіальної обструкції у відповідь на дію різних тригерів.

Для запалення дихальних шляхів при БА характерне збільшення в слизовій оболонці і просвіті бронхіального дерева кількості активованих еозинофілів, опасистих клітин, макрофагів, лімфоцитів і нейтрофілів, також дендритних клітин і тромбоцитів.

Механізмом запалення є каскад процесів за участю великої кількості різноманітних клітин, чинників і медіаторів, взаємодія яких формує характерний для БА запальний процес. Гуморальний компонент запального процесу при БА представлений IGE, PGD₂, лейкотрієном C₄, цитокінами IL-5, IL-6, IL-ф, IL-12, CD8+, CD4+, TGF-р. Клітинний компонент представлений Т-лімфоцитами, В-лімфоцитами, макрофагами, опасистими клітинами, фіб-робластами, еозинофілами, нейтрофілами. Медіатори запалення: гістамін, серотонін, повільно реагуюча субстанція анафілаксії, ацетилхолін, триптаза. Взаємодія цих складових призводить до скорочення гладких м'язів бронхів, розвитку бронхіальної обструкції і гіперреактивності бронхіального дерева. Запальні клітки виділяють велику кількість БАП (медіаторів і

цитокинів), швидкий розвиток і персистенцію запалення. Медіатори підтримують гостру і підгостру запальну відповідь. Цитокіни грають домінуючу роль в підтримці хронічного запалення і формуванні структурних змін в бронхолегеневій системі у хворих БА.

3.2. Класифікація БА

Міжнародна програма «Глобальна стратегія лікування і профілактики бронхіальної астми» (GINA - Global Initiative for Asthma) виділяє 4 ступені БА залежно від тягаря.

Ступінь 1: Інтермітуюча БА.

Симптоми рідше 1 разу на тиждень. Короткі загострення. Нічні симптоми не частіше 2 разів на місяць. ОФВ₁ або ПОШ > 80% від належних величин. Варіабельність показників ОФВ₁ або ПОШ < 20%.

Ступінь 2: Легка персистуюча БА.

Симптоми частіше 1 разу на тиждень, але рідше 1 разу на добу. Загострення можуть впливати на фізичну активність і сон. Нічні симптоми частіше 2 разів на місяць. ОФВ₁ або ПОШ > 80% від належних величин. [Варіабельність показників ОФВ₁ або ПОШ 20-30%.

Ступінь 3: Персистуюча БА середньої тяжкості.

Симптоми щоденні. Загострення можуть впливати на фізичну активність і сон. Нічні симптоми частіше 1 разу на тиждень. ОФВ₁ або ПОШ від 60% до 80% від належних величин. Варіабельність показників ОФВ₁ або ПОШ > 30%.

Ступінь 4: Тяжка персистуюча БА.

Симптоми щоденні. Часті загострення. Часті нічні симптоми. Обмеження фізичної активності. ОФВ₁ або ПОШ < 60% від належних величин. Варіабельність показників ОФВ₁ або ПОШ > 30%.

3.3. Діагностичні критерії БА

Анамnestичні: кашель вночі і рано вранці, епізодична задишка, свистячі хрипи, відчуття утруднення в грудній клітці, сезонне коливання симптомів, наявність в сімейному анамнезі БА і атонічного захворювання.

Клінічні: оскільки симптоми БА різноманітні, фізикальне обстеження може не виявити патологічних змін. Найчастіше виявляються сухі хрипи при аускультації, що посилюються при форсованому видиху; кашель з мізерною мокротою, що погано відходить, участь в акті дихання додаткової дихальної мускулатури, тахікардія, експіраторна задишка, здуття грудної клітки.

Функціональні: вимір ОФВ₁ і ФЖЕЛ вранці натщесерце після 15-30 хвилин відпочинку, останній прийом бронходилататора короткої дії не менше чим за 6 годин, тривалої дії не менше ніж за 24 години до проведення спірометрії. Обов'язкове проведення проби з р2-агонистом короткої дії (сальбутамол, беротек Н). При цьому оборотність повинна складати не менше 12 % і не менше 200 мл (стандарти ATS/ERS), причому необхідне дотримання обох умов. Спірометрія застосовується для моніторингу течії БА. Як щоденний контроль за бронхіальною прохідністю у відповідь на лікарську терапію застосовується пікфлоуметрія, показники якої заносяться в щоденник пацієнта. Денний розкид показників ПОШ > ніч на 20% розглядується як діагностична ознака БА.

3.4. Лабораторно-інструментальна діагностика:

- *аналіз мокроти.* Цитологічне дослідження дає можливість оцінити характер запального процесу і його вираженість. Виявлення великої кількості еозинофілів, метакроматичних кліток говорить на користь запалення, пов'язаного з БА;

- *клінічний аналіз крові.* Можливе збільшення кількості еозинофілів або без істотних змін формули крові;

- *рентгенологічне дослідження органів грудної клітки.* Можуть виявлятися ознаки здуття легенів, що має швидкоминучий характер;

- *алергологічний статус.* Може бути визначений за допомогою кожних тестів з алергенами або виміром специфічного IGE в сироватці крові.

3.5. Диференціальна діагностика

БА необхідно диференціювати з наступними захворюваннями.

1. **Хвороби бронхів і легенів (ХОЗЛ, трахеобронхіальна дискинезія, ГРВІ, туберкульоз бронху, рак бронху, синдром нічного апное, чужорідне тіло в бронху).**
2. **Захворювання серцево-судинної системи (серцева астма, ТЕЛА).**
3. **Патологія нервової системи (істерія, синдром Дакасти).**
4. **Хвороби системи травлення (ГЗРЗ, глистні інвазії).**
5. **Гормоноактивні пухлини (карциноїди).**

Найбільші труднощі представляє диференціальна діагностика БА і хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) (табл.3).

Табл.3 Основні критерії диференціальної діагностики ХОЗЛ і БА.

Ознаки	БА	ХОЗЛ
1	2	3
Вік початку хвороби	Частіше дитячий і молодий	Старше 40 років (як правило)
Паління	Не характерний	Як правило
Позалегенові прояви алергії	Часто	Рідко
Кашель і задишка	Виникає нападоподібний (протягом дня, сезону)	Постійні, повільно прогресують
Бронхіальна обструкція	Зворотня (перевищує 12%)	Малозворотня (менше 12 % від початкового) або незворотня
Добова варіабельність ПОШ видиху	> 20 %	< 20 %
Формування ознак легеневого серця	Не характерний	Характерний при перебігу середньої тяжкості, тяжкому
Цитологічне дослідження мокроти, рідини БАЛ	Переважають еозинофіли	Переважають нейтрофіли
Підвищення IGE	Часто	Рідко

1	2	3
Еозинофілія периферичної крові	Часто	Рідко
Ефективність лікування кортикостероидними препаратами	Висока	Низька

3.6. Лікування хворих на БА

Метою лікування пацієнтів БА є досягнення контролю над симптомами хвороби, запобігання загостренню, підтримка функції легенів по можливості близько до нормальних величин, виключення побічних ефектів від лікування протиастматичними засобами, підтримка нормального рівня активності, у тому числі і фізичної, запобігання розвитку зворотної бронхіальної обструкції, смертності, пов'язаній з БА.

Основні напрямки в лікуванні:

1. Усунення чинників ризику
2. Лікування БА поза загостренням
3. Лікування БА у фазі загострення.

Усунення чинників ризику

Хворі БА потребують обмеження контактів із значущими алергенами і неспецифічними тригерами (домашні полютанти: активне і пасивне паління, побутові алергени: домашній кліщ, алергени тарганів, гриби, полютанти поза приміщенням: низька температура повітря, низька вологість, контакт з особами, хворіючими на інфекції дихальних шляхів), виключення контакту з професійними алергенами, харчові обмеження, виключення деяких лікарських засобів (нестероїдні протизапальні засоби, β-адреноблокатори). Хворим з помірною і тяжкою БА можна рекомендувати щорічну вакцинацію проти грипу.

Медикаментозна терапія БА вимагає розробки індивідуальних планів лікування для тривалого ведення.

3.6.1. Лікування БА поза загостренням

Провідне місце в комплексній терапії БА займають бронхолітики: β_2 -агоністи короткої і тривалої дії, антихолінергічні препарати короткої і тривалої дії, метилксантини і їх комбінації (табл.4).

Таблиця. 4 Схема лікування БА на різних ступенях поза загостренням (GINA, 2002.)

Ступінь 1 (інтерме- туюча)	Ступінь 2 (легка персистуюча)	Ступінь 3 (персистуюча середнього ступеня тягаря)	Ступінь 4 (важка персистуюча)
Інгаля- ційні β_2 -аго- нисти короткої дії при необхі- дності	- ІГКС щодня у дозі < 500 мкг БДП* (або ін. ІГКС у еквівалентних дозах); - кромон або - антилейко- триєнові препарати. - Теофілін сповільненого вивільнення або - інгаляційні β_2 -агоністи короткої дії при необхідності.	- ІГКС в добовій дозі від 500 до 1000 мкг БДП (або еквівалент) + інгаляційні β_2 - агоністи тривалого дії постійно - ІГКС в дозі від 500 до 1000 мкг БДП (або еквівалент) + Теофілін уповільненого вивільнення - ІГКС в дозі від 500 до 1000 мкг БДП (або еквівалент) + пероральні β_2 -агоністи тривалої дії - ІГКС в дозі від 500 до 1000 мкг БДП (або еквівалент) + антилейкотриєнові препарати - ІГКС в дозі більше 1 000 мкг БДП (або еквівалент)	- ІГКС в дозі більше 1000 мкг БДП (або еквівалент) + інгаляційні β_2 -агоністи тривалої дії + один або більш з наступних препаратів, якщо це необхідно: Теофілін уповільненого вивільнення антилейкотриє- новий препарат пероральні β_2 -агоністи тривалої дії пероральні ІГКС

*Беклометазона дипропіонат.

Основними препаратами базисної терапії в лікуванні хворих БА є інгаляційні ГКС. Вони показані всім пацієнтам з персистуючою БА і повинні призначатися регулярно і на постійній основі. На відміну від пероральних, інгаляційні глюкокортикостероїди мають наступні переваги, які забезпечують їх високу ефективність і мінімальну системну дію:

- висока спорідненість до рецепторів;
- виражену місцеву протизапальну активність;
- нижчі (приблизно з 100 разів) терапевтичні дози;
- низьку біодоступність. Важка персистуюча астма потребує призначення системних ГКС.

Гормони показані для контролю за легкою персистуючою астмою. Призначені профілактично ці препарати пригнічують ранню і пізню стадії бронхіальної обструкції, викликану алергеною стимуляцією, а також гострий бронхоспазм при фізичному навантаженні, при вдиханні холодного повітря.

Антилейкотрієнові препарати, використовують як доповнення до лікування помірно тяжкою персистуючою БА, дозволяють знизити дозу ГКС, а також поліпшити контроль БА у пацієнтів, що погано відповідають на терапію низькими і високими дозами ГКС.

β_2 -агоністи короткої дії використовуються у пацієнтів БА для зняття нападів утрудненого дихання або задишки. β_2 -агоністи тривалої дії призначаються у поєднанні з ГКС, а також для профілактики бронхоспазму, спровокованого фізичним навантаженням. Пероральні β_2 -агоністи використовуються для контролю нічних симптомів БА.

Метілксантіни відносяться до препаратів другої лінії. Враховуючи їх потенційну токсичність, вони застосовуються для контролю нічних симптомів БА в разі недостатньої ефективності ГКС і β_2 -агоністів. Вибір препарату (або комбінації препаратів) у кожному конкретному випадку повинен залежати від індивідуальної чутливості пацієнта і можливих побічних ефектів.

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДИ

В даний час в клінічній практиці використовують беклометазона дипропіонат (БДП), флунизолід (ФЛУ), будесонід (БУД), флю-

тиказона пропіонат (ФП), мометазона фураат (МФ) і триамцинолона ацетонід (ТАА). Більшість з них мають форми для введення в бронхи і порожнину носа.

Протизапальна активність ГКС багато в чому визначається їх спорідненістю до внутріклітинних рецепторів і тривалістю пов'язання з ними. Вона може оцінюватися по судинозвужувальному ефекту препаратів на шкіру (тест McKenzie). Дослідження *in vitro* і *in vivo* показали, що по протизапальному потенціалу інгаляційні стероїди можна розташувати таким чином: ФП=БУД>БДП>ТАА=ФЛУ. Топічна активність МФ є предметом інтенсивних досліджень.

Основні препарати на основі будесоніду: будесонід, бенакорт, пульмікорт, пульмікорт турбухалер; на основі беклометазону діпропіонату: беклазон, беклазон Легке Дихання, беклоджет і др.; на основі флутиказону: фліксотід.

Системні ГКС розділяються на природні ГКС - гідрокортизон (кортизон, кортизол) і синтетичні аналоги - преднізолон, Метилпреднізолон, тріамцінолон, дексаметазон, бетаметазон. При лікуванні БА найчастіше використовуються тріамцінолон (метилпреднізолон, берлікорт) і преднізолон. Кращою переносимістю і мінімальним ульцерогеним ефектом володіє Метилпреднізолон.

КРОМОНИ

До цього класу препаратів відносяться кромоглікат натрію (ломудал, кромолін, іфірал) і недокроміл натрію (тайлед). Частіше в клінічній практиці застосовується інтал, інгалюється через спінахалер. Протизапальна активність тайледа вище в порівнянні з інталом, препарат використовується у вигляді дозованого аерозоля. Механізми дії кромонів вивчені недостатньо. Для визначення ефективності препаратів у окремих хворих може потребувати їх пробне застосування протягом 4-6 тижнів. Частіше кромони призначаються для контролю легкої персистуючої БА.

АНТІЛЕЙКОТРИСНОВІ ПРЕПАРАТИ

Це відносно новий клас протизапальних лікарських засобів, до яких відносяться: антагоністи рецепторів цистеніл-лейкотрієну ЛТ1) -

монтелукаст (сінгуляр), зофірлукаст (аколат). Роль антілейкотрієнових препаратів у лікуванні БА продовжують вивчатися. Дози, що рекомендуються: монтелукаст 5-10 міліграм 1 раз на добу на ніч, зофірлукаст від 20 до 80 міліграмів 2 рази на добу. Шлях введення - пероральний.

β_2 -агоністи КОРОТКОЇ ДІЇ

Представники цієї групи препаратів сальбутамол (сальгім, саламол, сальбутамол, асталін, вентолін) і фенотерол (беротек Н) застосовуються «на вимогу». Бронходилатуючий ефект настає через 3-4 хвилини (пік дії через 15-30 хв) і триває 4-5 годин.

β_2 -агоністи ТРИВАЛОЇ ДІЇ

До цих препаратів відносяться сальметерол і формотерол, спосіб введення - інгаляційний. Бронходилатаційний ефект триває 12 годин. Перевагою формотерола (фораділ, оксис) є швидке настання бронхорозширюючого ефекту (через 5-7 хв), на відміну від сальметерола (серевент), при використанні якого бронходилатаційна дія настає лише через 30-45 хвилин. До таблетованих β_2 -агоністів тривалої дії відноситься сальбутамол SR (вольмакс 8 міліграм 2 рази на добу, сальтос 6 міліграм 2 рази на добу).

КОМБІНАЦІЇ ГКС І β_2 -АГОНІСТІВ ТРИВАЛОЇ ДІЇ

Використовуються наступні фіксовані комбінації: сальметерол/флутиказон (серетид), формотерол/будесонід (сімбікорт). Доведено, що застосування згаданих препаратів у комбінаціях є ефективнішим, ніж роздільне їх використання. Результати останніх досліджень дозволяють рекомендувати комбіновану терапію всім хворим БА, починаючи з легкого і персистуючого варіанту перебігу захворювання. Лікарські засоби, що мають в своєму складі сальметерол повинні використовуватися тільки як засоби базисної терапії (1 або 2 прийоми на добу). Якщо в процесі лікування виникає необхідність збільшення дози глюкокортикостероїду, хворому слід призначати препарат, в складі якого мається велика доза ГКС. Збільшувати дозу ГКС частішим прийомом лікарського засобу не слід через можливі ризики передозування сальметеролу. Препарат, що має в своєму складі

фор-мотерол, може використовуватися як лікарський засіб для базисної терапії і зменшення симптомів БА. Цей препарат можна призначати частіше за 2 рази на день, при цьому підвищення дози ГКС буде супроводжуватися збільшенням дози формотерола, що забезпечує посилення бронхолітичної дії препарату.

АНТИХОЛІНЕРГІЧНІ ПРЕПАРАТИ КОРОТКОЇ ДІЇ

Іпратропія бромід (атровент Н) - дозований аерозольний інгалятор. Бронходилатуючий ефект настає через 5-15 хвилин. Разова доза, що рекомендується, - 40 мкг. Препарат є альтернативним бронхолітиком для хворих, для яких при лікуванні β_2 -агоністами швидкої дії виникають небажані явища (тахікардія, аритмія, тремор). Іпратропія бромід може також використовуватися у хворих літнього і старечого віку та осіб з вираженою ваготонією.

КОМБІНОВАНІ ПРЕПАРАТИ БРОНХОЛІТИЧНІ

Найбільшого поширення набула фіксована комбінація М-холінолітіка (іпратропія броміду 20 мкг) і β_2 -агоніста короткої дії (фенотерола 50 мкг) - Беродуал Н. Різноманітний механізм дії препаратів, що входять в цю комбінацію, збільшує ефективність і знижує ризик побічних ефектів.

ТЕОФІЛІНИ ТРИВАЛОЇ ДІЇ

Відносяться до лікарських засобів «другої лінії». Ризик виникнення побічних ефектів обмежує їх застосування. Ці препарати можуть використовуватися у поєднанні з β_2 -агоністами, яким метілксантини поступаються в бронхолітичній дії. Проте додаткові ефекти цих лікарських засобів (зниження легеневої гіпертензії, посилення діурезу, роботи дихальних м'язів і ін.) є корисними для частки хворих БА. Найчастіше застосовуються теотард в добовій дозі 200-500 міліграм на добу в два прийоми, теопек в добовій дозі 300 міліграм в два прийоми.

АНТИХОЛІНЕРГІЧНІ ПРЕПАРАТИ ТРИВАЛОЇ ДІЇ

Єдиним представником цієї групи, що не має аналогів, є тиотропія бромід (спіріва). Препарат у дозі 18 мкг/добу майже в 10 разів перевершує холіноблокуючу дію іпратропія броміду. Однократна

інгаляція забезпечує бронходилатуючий ефект протягом доби. Препарат показаний тим же пацієнтам, що і іпратропія бромід і призначається при позитивній бронхолітичній пробі з ним у дозі 80 міліграм.

3.6.2. Ведення пацієнтів із загостренням БА:

1. Оцінити тяжкість стану (ПОШ стійко менше 80% від найкращого індивідуального значення протягом 2 днів підряд або більше 70%, якщо немає відповіді на введення бронхолітика). Клінічні - ознаки: кашель, задишка, свистячі хрипи, відчуття утруднення в грудній клітині, участь допоміжних м'язів в акті дихання, западання надключічних ямок.

2. Початкова терапія: інгаляційний (β_2 -агоніст швидкої дії (краще через небулайзер) 2-4 дози кожні 20 хвилин. При отриманні хорошої відповіді розцінюється як легке загострення, якщо ПСВ перевищує 80% якнайкращої індивідуальної відповіді і ефект від β_2 -агоніста зберігається протягом 4 годин. Продовжують застосовувати β_2 -агоніст швидкої дії кожні 3-4 години протягом 24-48 годин. Надалі звернутися до лікаря за рекомендаціями.

3. При неповній відповіді на застосування β_2 -агоністів швидкої дії розцінюється як загострення середньої тяжкості, якщо ПОШ складає 60-80 % від кращого індивідуального значення. До терапії додати пероральні ГКС, інгаляційні антихолінергічні препарати, продовжити застосування β_2 -агоністів швидкої дії і негайно (цього ж дня) звернутися до лікаря.

4. Погана відповідь на застосування β_2 -агоністів швидкої дії розцінюється як важке загострення. ПОШ складає менше 60% від якнайкращої індивідуальної відповіді. Негайно повторити введення (β_2 -агоністів швидкої дії, додати пероральні ГКС, додати інгаляційні антихолінергічні препарати. Негайно привезти пацієнта у відділення невідкладної допомоги лікарні машиною «швидкої допомоги».

Діагностика загострення в амбулаторних умовах повинна включати дані клінічного обстеження пацієнта, результати лабораторних і інструментальних досліджень: клінічний аналіз крові, рентгенографію органів грудної клітки, загальний аналіз мокроти, ЕКГ, спірографію, пікфлоуметрію.

Основні клінічні ознаки, що дозволяють діагностувати загострення БА: почастищення і обтяження нападів задухи, посилення кашлю, свистячих хрипів, задишки, відчуття утруднення в грудях, почастищення нічних нападів задухи, збільшення потреби в препаратах «невідкладної допомоги», зменшення значень ОФВ, за даними спірометрії і ПОШ за даними пікфлоуметрії. Важкість загострення може варіювати від легкої до життезагрожуючої.

Основою лікування загострення є багатократне призначення інгаляційних швидкодіючих β_2 -агоністів, раннє призначення системних ГКС, інгаляції кисню. Для успішного лікування загострення БА в домашніх умовах необхідно починати відповідне лікування при появі найперших ознак загострення захворювання. Кожен пацієнт повинен мати письмовий план дії з вказівкою симптомів і значень ПСВ, який визначав би як і коли розпізнати ознаки погіршення течії БА, змінити або почати лікування, оцінити важкість нападу, звернутися за більше спеціалізованою медичною допомогою.

Лікування:

Бронхолітики. При середньотяжкому загостренні якнайкращим і найбільш доцільним методом усунення бронхіальної обструкції є швидке повторне введення β_2 -агоністів короткої дії 2-4 вдихи кожні 20 хвилин протягом першої години. Потім необхідна доза залежатиме від тяжкості бронхообструкції.

Легкий ступінь бронхообструкції купірується 2-4 вдихами р2-агоністів швидкої дії кожні 2-4 години.

Середній ступінь: 6-10 вдихами кожні 1-2 години, при тяжкому ступені застосовується до 10 вдихів р2-агоністів швидкої дії, переважно використовувати їх через спейсер. Альтернативою є призначення

повної дози бронхолітику через небулайзер з інтервалом менш однієї години.

Якщо застосування β_2 -агоністів швидкої дії повністю не купірує напад, необхідне додаткове призначення ГКС.

Глюкокортикостероїди. Для прискорення купірування загострень будь-якого ступеня тяжкості необхідно призначати пероральні ГКС (преднізолон в дозі 0,5-1 мг/кг ваги/добу еквівалентну дозу іншого ГКС). Переважно призначати ГКС всередину, оскільки цей спосіб введення не інвазивний і дешевший, але не поступливий ефективності внутрішньовенному шляху введення препарату. Системні ГКС надають клінічно значуще поліпшення не раніше, ніж через 4 години.

Показання для госпіталізації при загостренні БА

- відсутність ефекту від того, що проводиться в амбулаторних умовах протягом 1-2 годин;
- персистуюча важка бронхіальна обструкція;
- анамнестичні дані про важку БА за останній час, особливо якщо була потрібна госпіталізація і перебування у відділенні інтенсивної терапії;
- тривала наявність симптомів перед зверненням по медичну допомогу;
- наявність чинників високого ризику летального наслідку від БА;
- відсутність умов для лікування в домашніх умовах;
- недостатня доступність медичної допомоги і лікарських препаратів у домашніх умовах.

3.7. Профілактика БА

Профілактика БА може бути первинною і вторинною.

Первинна профілактика включає проведення заходів, направлених на усунення чинників ризику розвитку захворювання, таких як паління, забруднення атмосфери, алергізація. У завдання первинної профілактики входить виявлення осіб з ознаками загрози

виникнення БА (обтяжена спадковість до БА і іншим алергічним захворюванням, наявність позалегенової алергічної патології).

Відомо, що на формування атонії впливають не лише генетичні чинники, але і перебіг пренатального періоду, пологів, здоров'я вагітної і умов вигодовування дитини, а також чинники навколишнього середовища. Мірою первинної профілактики є оздоровлення жінок, покращення умов праці, що мають клінічні прояви алергії в разі виникнення вагітності, що сприятиме зменшенню вірогідності народження дітей з алергічною конституцією.

Важливою мірою первинної профілактики БА є заборона особам із загрозою розвитку захворювання контакту з тваринами (кішки, собаки, хом'яки, щури), птахами, сухими кормами для акваріумних риб.

Необхідно проводити своєчасні рекомендації працевлаштування пацієнтів з БА на виробництво з високим вмістом алергенів і інших подразників дихальних шляхів.

Велике значення слід надавати попередженню неблаготворних дій інфекційних агентів: боротьбі за зниження захворюваності вірусними захворюваннями, ретельній санації вогнищ інфекції в органах дихання. Разом з тим, медикаментозне лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій має бути дуже обережним через небезпеку розвитку лікарської непереносимості, грибкових уражень, інколи небезпечніших в плані розвитку БА, чим сама інфекція.

Особи, яким загрожує розвиток БА, повинні перебувати на диспансерному обліку, що передбачає контроль за станом здоров'я і організацію заходів профілактики.

До заходів *вторинної профілактики* слід відносити всі заходи, що проводяться і в період ремісії і направлені на попередження загострень захворювання. Для хворих з atopічним варіантом БА необхідно усунути або максимально обмежити контакт з причинно значущими алергенами.

Особи, страждаючі БА, потребують раціонального працевлаштування.

Заходами вторинної профілактики є ретельно продумана медикаментозна терапія, специфічна імунна терапія, санаторно-курортне лікування, лікувальна фізкультура, психотерапія і інші методи немедикаментозного лікування у фазі ремісії.

До вторинної профілактики відноситься навчання хворих в астма-школах, астма-клубах.

Вакцинація

Хворим з помірною і тяжкою БА можна призначати щорічну протигрипозну вакцинацію. Високий ступінь очищення вакцин зробила побічні реакції на них менш частими. Проте відомостей для оцінки переваг і ризику протигрипозної вакцинації для хворих БА недостатньо.

Немедикаментозні методи: іглорефлексотерапія, психотерапія, нейрорегуляторная терапія.

РОЗДІЛ 4. Класифікація, діагностика та лікування хронічного обструктивного захворювання легень

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) - це хворобливий стан, що характеризується обмеженням повітряного потоку дихальних шляхів, яке повністю незворотнє. Обмеження повітряного потоку, як правило, носить прогресуючий характер і пов'язане з аномальною запальною реакцією легеневої тканини на подразнення різними патогенними частками і газами (COLD, 2001, 2003). З поняття ХОЗЛ виключені: бронхоектази, бронхіальна астма, муковісцидоз, хронічний облітеруючий бронхіоліт. Завдяки такому підходу поняття «ХОЗЛ» набуває нозологічної самостійності. Поняття «Хронічний обструктивний бронхіт» поглинається поняттям «Хронічне обструктивне захворювання легень».

4.1. Поширеність і медико-соціальне значення

Статистичні дані про поширеність ХОЗЛ вкрай недостатні по наступним причинам: різнобій в трактуванні визначення ХОЗЛ, помилкова діагностика (особливо, ранніх стадій захворювання), пізні звернення за медичною допомогою. За даними ВООЗ (2002), в даний час у світі зареєстровано близько 600 млн. хворих ХОЗЛ і це захворювання є причиною смерті протягом року близько 2,75 млн. чоловік. За показниками DALY (Disability-Adjusted Life Years - сума років, втрачених із-за передчасної смерті, і сума років життя в стані непрацездатності) ХОЗЛ до 2020 року займатиме в світі 5 місце серед усіх захворювань (у 1990 р.- 12-й) після ІХС, депресій, дорожньо-транспортних подій і цереброваскулярних захворювань.

Чинники ризику виникнення ХОЗЛ

Захворювання може розвинути за наявності наступних чинників ризику: паління (активне, пасивне), дія шкідливого пилу, газів, промислових поллютантів; дія шкідливих екологічних чинників; отримані докази спадкової схильності. Хронічні запальні захворювання легень дитячого віку також можуть бути однією з причин виникнення ХОЗЛ у дорослих.

Запалення при ХОЗЛ

Для хронічного запального процесу в дихальних шляхах характерно переважання нейтрофілів, що виділяють такі медіатори, як чинник некрозу пухлин, інтерлейкіни (ІЛ-1, ІЛ-3, ІЛ-8, лейкотрієн В₄ (LTB₄)). При ХОЗЛ наголошується гіперплазія келихоподібних клітин, гіперсекреція слизу, лімфогістіоцитарна інфільтрація стінок бронхів, збільшення числа міофібробластів, що веде до реструктуризації стінок бронхів і бронхіол, різкому порушенню еластичного каркасу міжальвеолярних перетинок і, відповідно, розвитку центролобулярної, панлобулярної емфіземи, запустінню капілярного русла альвеолярної стінки.

4.2. Класифікація ХОЗЛ

Міжнародна програма «Глобальна ініціатива по Хронічному Обструктивному Захворюванню Легень» (GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) виділяє 4 стадії ХОЗЛ згідно ступеня тяжкості захворювання. В розподілі на стадії враховуються клінічні ознаки хвороби, функціональні характеристики бронхообструктивного синдрому.

Стадія І: Легкий перебіг ХОЗЛ.

Обструктивні порушення - $ОФВ_1 > 80\%$ від належних величин; $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$. Зазвичай, але не завжди, хронічний кашель і продукція харкотиння.

Стадія ІІ: середньотяжкий перебіг ХОЗЛ

Обструктивні порушення стають більш вираженими ($50\% < ОФВ_1 < 80\%$ від належних величин, $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$). Задишка при фізичному навантаженні.

Стадія ІІІ: Тяжкий перебіг ХОЗЛ

Подальше посилення обмеження повітряного потоку ($30\% < ОФВ_1 < 50\%$ від належних величин, $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$), посилення задишки, наростання частоти загострень захворювання, зниження якості життя пацієнтів.

Стадія IV. Вкрай тяжкий перебіг ХОЗЛ

Хвороба набуває інвалідизуючої течії. Бронхіальна обструкція вкрай тяжка (ОФВ₁/ФЖЕЛ <70%, ОФВ, <30 % від належної або ОФВ:< 50% від належної за наявності дихальної недостатності).

Дихальна недостатність: парціальний тиск кисню в артеріальній крові (PaO₂) менше 8,0 кПа (60 мм Hg); PaCO₂ більше 6,7 кПа (50 мм рт. ст.) сатурація кисню. На цій стадії можливий розвиток легеневого серця.

4.3. Діагностика ХОЗЛ

Діагностичні критерії ХОЗЛ

Анамнестичні: наявність чинників ризику (табакопаління, промислові політанти, домашнє забруднення повітря продуктами згорання органічного палива та ін.);

Клінічні: кашель, виділення харкотиння, задишка;

Функціональні: постбронходиляторна ОФВ, менше 80 % від належної у поєднанні із зниженням співвідношення ОФВ₁/ФЖЕЛ менше 70%. Хронічний кашель і продукція харкотиння, як правило, задовго передують обмеженню повітряного потоку.

Лабораторно - інструментальна діагностика:

- *аналіз харкотиння.* Цитологічне дослідження дає можливість оцінити характер запального процесу і його вираженість. Про загострення інфекційного запального процесу свідчать гнійний характер харкотиння, збільшення її в'язкості. Культуральне мікробіологічне дослідження харкотиння дозволяє визначити етіологію інфекційного загострення захворювання;
- *клінічний аналіз крові.* При загостренні захворювання: нейтрофільний лейкоцитоз з палочкоядерним зрушенням, збільшення ШОЕ. При стабільному перебігу ХОЗЛ - без істотних змін у формулі крові.
- *рентгенологічне дослідження органів грудної клітини.* Посилення легеневого малюнка за рахунок інтерстиціальної тканини, ущільнення стінок бронхів. У міру прогресу

захворювання виявляються ознаки підвищеної повітряності легень, сплюснення і низьке положення діафрагми, збіднення судинного малюнка легень;

- *дослідження газів крові.* Дихальна недостатність визначається при $PaO_2 < 8,0$ кПа (< 60 мм рт. ст.), сатурація кисню < 94 %;
- *ехокардіографія* дає можливість виявити ознаки дисфункції правих і лівих відділів серця, визначити тиск в легеневій артерії;
- *бронхологічне дослідження* дозволяє оглянути слизову оболонку бронхів, отримати бронхіальний вміст для цитологічного і культурального дослідження, при необхідності провести біопсію слизової оболонки бронхів.

4.4. Диференціальна діагностика ХОЗЛ

Найбільші труднощі представляє диференціальна діагностика ХОЗЛ і бронхіальної астми (табл. 5).

Табл. 5. Диференціальна діагностика ХОЗЛ і бронхіальної астми

Ознаки	ХОЗЛ	БА
1	2	3
Вік початку хвороби	Старше 40 років (як правило)	Частіше дитячий і молодий
Паління	Як правило	Не характерний
Позалегеневі прояви алергії	Рідко	Часто
Кашель і задишка	Постійні, повільно прогресують	Виникає нападopodobний (протягом дня, сезону)
Бронхіальна обструкція	Малозворотня (менше 12 % від початкового) або незворотня	Зворотня (перевищує 12 %)
Добова варіабельність ПОС вид.	< 20 %	> 20 %
Ознаки легеневого серця	Характерні при перебігу середньої тяжкості і тяжкому	Не характерний

1	2	3
Цитологічне дослідження харкотиння, рідини БАЛ	Переважають нейтрофіли	Переважають еозинофіли
Підвищення Ig E	Рідко	Часто
Еозинофілія периферичної крові	Рідко	Часто
Ефективність лікування кортикостероїдними препаратами	Низька	Висока

4.5. Лікування хворих на ХОЗЛ

Основні напрямки в лікуванні:

1. Усунення чинників ризику
2. Лікування ХОЗЛ поза загостренням
3. Лікування ХОЗЛ у фазі загострення.

Усунення чинників ризику. Припинення паління- найбільш ефективний спосіб, що дозволяє не лише зменшити ризик розвитку хвороби, але і сповільнити її прогрес. Мета (припинення паління) досягається завдяки бесідам лікаря, визначенням стратегії поведінки пацієнта (відповідно до запропонованої йому програми), нікотинзамісної терапії. Хворі ХОЗЛ потребують нівеляції дії на них виробничих шкідливих чинників, атмосферних і домашніх полютантів.

Лікування ХОЗЛ поза загостренням. Провідне місце в комплексній терапії ХОЗЛ займають бронхолітики: антихолінергічні препарати короткої і тривалої дії (β_2 -агоністів короткої дії і тривалої дії, метилксантини і їх комбінації).

Препарати у лікуванні хворих на ХОЗЛ є М-холінолітики. Вони показані на всіх стадіях захворювання і повинні призначатися регулярно. β_2 -агоністи тривалої дії ефективніші і безпечніші в порівнянні з β_2 -агоністами короткої дії. Метилксантини відносяться до препаратів другої лінії, враховуючи їх потенційну токсичність. Вибір препарату (або комбінації препаратів) і кожному конкретному випадку повинен залежати від індивідуальної чутливості пацієнта і можливих побічних ефектів.

АНТИХОЛІНЕРГІЧНІ ПРЕПАРАТИ КОРОТКОЇ ДІЇ

Іпратропія бромід (атровент) - дозований аерозольний інгалятор, набув найбільш широкого застосування.

Після вдихання однієї дози (20 мкг) бронходилатуючий ефект настає через 30-45 хвилин. Добова доза, що рекомендується: по 2 вдихи 3-4 рази на день. Доведено, що регулярне і тривале застосування іпратропія броміду ефективніше, ніж тривала монотерапія β_2 -агоністами.

АНТИХОЛІНЕРГІЧНІ ПРЕПАРАТИ ТРИВАЛОЇ ДІЇ

Єдиним представником цієї групи, що не має аналогів, є тіотропія бромід (спирива). Препарат у 10 разів перевершує холіноблокуючу дію іпратропію броміду. Одна інгаляція забезпечує бронходилатуючий ефект протягом доби.

β_2 -АГОНІСТИ КОРОТКОЇ ДІЇ

Представники цієї групи препаратів сальбутамол (сальбен, саламол, сальбутамол, асталин, сальгим) і фенотерол (беротек П) застосовуються за потребою. Бронходилатуючий ефект настає через 3-4 хвилини (пік дії через 15-30 хв) і триває 4-5 годин. Регулярне і тривале застосування β_2 -агоністів короткої дії в лікуванні хворих ХОЗЛ не рекомендується.

β_2 -АГОНІСТИ ТРИВАЛОЇ ДІЇ

Бронходилатуючий ефект препаратів цієї групи (сальмотерол, фармотерол) триває 12 годин. Доведена їх ефективність, покращення якості життя хворих ХОЗЛ, зниження числа загострень. Перевагою фармотеролу (торгова назва форадил, оксис) є швидке настання бронходилатуючого ефекту (через 5-7 хв), на відміну від сальметеролу (серевента), при якому ефект настає через 30-45 хвилин. Препарати показані для регулярного застосування у хворих на ХОЗЛ.

КОМБІНОВАНІ БРОНХОЛІТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

Найбільшого поширення набула фіксована комбінація М-холінолітика іпратропію броміду 20 мкг + β_2 -агоніста короткої дії фенотерола 50 мкг (беродуал Н). Різний механізм дії препаратів, що входять в цю комбінацію, збільшує ефективність і знижує ризик побічних ефектів.

ТЕОФІЛІНИ ТРИВАЛОЇ ДІЇ

Пролонговані теофіліни (теопек, теолонг, ретафіл і ін.) відносяться до препаратів «другої лінії». Ризик виникнення побічних ефектів обмежує їх застосування. Можуть використовуватися у поєднанні з антихолінергічними препаратами і β_2 -агоністами, яким метилксантини поступаються в бронхолітичному ефекті. Проте додаткові ефекти, якими володіють метилксантини (зниження легеневої гіпертензії, посилення діурезу, роботи дихальних м'язів і ін.) є корисними для хворих ХОЗЛ.

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДИ

Інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС) призначаються в якості доповнення до базисної бронхолітичної терапії у пацієнтів у III-IV стадії захворювання. Значне поліпшення бронхіальної прохідності при тривалому застосуванні ІГКС наголошується лише біля 10-30 % хворих ХОЗЛ. Найширше використовуються наступні ІГКС: беклометазон (беклазон, беклало і «легке дихання», беклоджет), будесонід (бенакорт, пульмикорт), флутиказона пропіонат (фликсотид). Застосування системних ГКС (метилпреднізолон 4 міліграми) більше 2 тижнів при стабільному перебігу ХОЗЛ не показане.

КОМБІНАЦІЇ ІГКС І β_2 -АГОНІСТІВ ТРИВАЛОЇ ДІЇ

Використовуються наступні фіксовані комбінації: сальмолерол/флутиказон (серетид), формотерол/будесонід (симбікорт). Доказано, що застосування згаданих препаратів в комбінаціях є ефективнішими, ніж роздільне їх застосування. Показання для призначення комбінованих препаратів – тяжкого і середнього ступеню тяжкості перебігу ХОЗЛ.

МУКОЛІТИКИ

Для профілактики загострень ХОЗЛ використовується N-ацетилцистеїн (флуимуцил) протягом 3-6 міс. в дозі 600 мг/добу.

АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ

Антибактеріальні препарати при стабільному перебігу ХОЗЛ не показані.

ВАКЦИНИ

Показано застосування грипозних вакцин, пневмококова вакцина. Використовуються також імуномодуючі препарати, що володіють вакцинуючими властивостями (рибомунил).

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНІ МЕТОДИ

Немедикаментозні методи лікування хворих ХОЗЛ при стабільному перебігу включає киснетерапію, хірургічне лікування, застосування реабілітаційних програм.

ЛІКУВАННЯ ЗАГОСТРЕННЯ ХОЗЛ

Бактеріальне загострення ХОЗЛ реєструється приблизно в 60-70% випадків, а антибіотики призначаються в 90% випадків (!) Неінфекційні причини загострення ХОЗЛ (масивна експозиція аерополітантів, декомпенсація серцевої недостатності, тромбоемболія гілок легеневої артерії, ятрогенії, порушення серцевого ритму і ін.) зустрічаються в 30% випадків загострень ХОЗЛ. Кожному третьому хворому причину загострення встановити не вдається.

Діагностика загострення в амбулаторних умовах повинна включати: анамнез, фізикальне обстеження пацієнта, клінічний аналіз крові, рентгенографія органів грудної клітини, загальний аналіз харкотиння, бактеріоскопічне і бактеріологічне дослідження харкотиння, ЕКГ, спірографію, пікфлоуметрію.

Основними клінічними ознаками, що дозволяють діагностувати загострення, є: посилення задишки, збільшення об'єму харкотиння, гнійний характер харкотиння.

При загостренні ХОЗЛ патогенні мікроорганізми визначаються лише в 50-60% випадків. Найбільш часті збудники: *H. influenzae* (38 %), *S. pneumoniae* (15,5%), *M. catarrhalis* (12,6%). Атипові мікроорганізми є причиною загострення в 6-9 % випадків.

Від адекватного вибору антибіотика залежить: тривалість самого загострення, тривалість ремісії між загостреннями (ризик рецидиву), частота госпіталізацій, витрати на лікування.

ВИБІР АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

Вибір антибактеріальних препаратів залежить від індивідуальних особливостей пацієнта: для осіб молодого і середнього віку, з нетяжким перебігом загострення показано призначення амінопеніцилінів (амоксцилін), інгібіторзащищених пеніцилінів (амоксиклав), або цефалоспоринов 2 покоління (цефуроксимаксетил), макролідів (кларитроміцин). Особам старшим 65 років: інгібіторзащищені пеніциліни, цефуроксимаксетил, респіраторні фторхінолони (левофлоксацин, моксифлоксацин). Наявність бронхоектазів є свідченням для призначення респіраторних фторхінолонів. Тяжкий перебіг загострення ХОЗЛ у госпіталізованих хворих є показанням для призначення цефалоспоринов 3 покоління (цефтазидим), 4 покоління (цефепим), цип-рофлоксацина і інших антисинегнійних препаратів внутрішньовенно.

ІНТЕНСИФІКАЦІЯ БРОНХОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Інтенсифікація бронхолітичної терапії - обов'язкова умова лікування загострення ХОЗЛ і включає збільшення доз, оптимізацію способів доставки лікарських засобів. Так для пацієнтів з тяжким загостренням слід віддавати перевагу інгаляційним лікарським препаратам через небулайзер.

Ефективність купірування загострення ХОЗЛ збільшується при призначенні протизапального препарату епспирида (арсенал) по 2-3 таблетки на день протягом 2 тижнів.

Глюкокортикостероїди при загостренні ХОЗЛ призначаються парентерально разом з бронхолітичними препаратами при зниженні ОФВ1 менше 50 % від належних величин. З урахуванням ефективності і безпеки за найбільш прийнятну дозу вважається 30-40 міліграм (розрахунок на преднізолон) протягом 10-14 днів.

ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ ПРИ ЗАГОСТРЕННІ ХОЗЛ

- погіршення загального стану хворого (зокрема, значне посилення задишки, поява ціанозу, периферичних набряків);
- відсутність ефекту від лікування в амбулаторних умовах;

- наявність у пацієнта тяжких супутніх захворювань;
- літній або старечий вік;
- порушення серцевого ритму, яке вперше виникло;
- відсутність умов для лікування вдома.

При тяжких загостреннях ХОЗЛ може виникнути необхідність в госпіталізації хворого у відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ).

ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ ХВОРОГО НА ХОЗЛ В ВАІТ:

- тяжка задишка, що не купується бронхолітиками;
- ослаблене («ватяне» дихання);
- гіперкапнія ($\text{PaCO}_2 > 45$ мм рт.ст. або (і) гіпоксемія ($\text{PaO}_2 < 55$ мм рт.ст.), респіраторний ацидоз ($\text{pH} < 7,3$) не дивлячись на використання оксигенотерапії і неінвазивної вентиляції легень;
- застійна серцева недостатність;
- порушення свідомості, кома.

РОЗДІЛ 5. Саркоїдоз органів дихання: класифікація, діагностика, лікування

Саркоїдоз – полісистемне захворювання невідомої етіології, що характеризується ураженням внутрішньо-грудних лімфатичних вузлів, тканини легень, шкіри, кісток та інших органів і систем.

5.1. Поширеність і медико-соціальне значення саркоїдозу органів дихання

За результатами чисельних епідеміологічних досліджень поширеність саркоїдозу в різних країнах варіюється від 0,2 до 64 випадків на 100 000 населення. У країнах Африки, Азії, Центральної і Південної Америки показники поширеності саркоїдозу найнижчі. У скандинавських країнах і в афроамериканській популяції США - найвищі. У вітчизняній літературі є лише одиничні публікації, присвячені епідеміологічним дослідженням саркоїдозу в окремих регіонах України. Так, поширеність саркоїдозу легень в Москві в 2001 році склала 11,5, в Республіці Татарстан в 2002 році - 14,8 на 100 000 населення.

Саркоїдоз органів дихання (СОД) зустрічається серед осіб обох статей, але дещо частіше діагностується у жінок (53%). Хвороба виникає переважно (80%) у осіб молодого і середнього віку (від 20 до 40 років).

Показники поширеності СОД в Україні відрізняються від іноземних меншим відсотком виявлення початкових форм і позалегеневих маніфестацій захворювання, що може свідчити про незадовільний стан діагностики. Нозологічну верифікацію саркоїдозу утруднює не лише відсутність характерних клінічних симптомів, але й патогномонічних морфологічних ознак захворювання. Однак не зважаючи на це, останнім часом в Україні намітилася тенденція до зростання захворюваності саркоїдозом і складає 10 випадків на 100 тисяч населення (за даними 2010 р.).

За останнє десятиріччя почали частіше реєструватися випадки рецидивуючого і прогресуючого перебігу саркоїдозу. Про значущість проблеми свідчить створення у деяких зарубіжних країнах реєстрів хворих на СОД і включення саркоїдозу до національних програм здоров'я, а також організація Всесвітньої асоціації саркоїдозу та інших гранулематозів легень (WASOG) для координації досліджень, що стосуються етіології, патогенезу, діагностики і лікування цього захворювання.

В Україні хворі на СОД тривалий час спостерігалися в умовах протитуберкульозних диспансерів, де в більшості випадків діагностика і лікування не відповідали сучасним міжнародним стандартам. Переведення хворих на СОД під спостереження терапевтів і лікарів загальної практики невідступно вимагає розробки ряду організаційно-методичних програм, направлених на поліпшення надання кваліфікованої допомоги цій категорії хворих.

5.2. Етіологія, патогенез та чинники ризику саркоїдозу

Причина виникнення саркоїдозу залишається невідомою. Накопичено багато наукових фактів, що свідчать про те, що клінічні прояви саркоїдозу (фенотип) залежать від генетичної схильності і дії зовнішніх специфічних агентів, що викликають порушення імунореактивності і враження різних органів і тканин. Специфічного агента, що викликає саркоїдоз, до теперішнього часу не знайдено.

ПАТОГЕНЕЗ САРКОЇДОЗУ

Складні взаємодії активованих лімфоцитів, альвеолярних макрофагів та інших імунокомпетентних клітин, що продукують про- і протизапальні цитокіни, призводять до розвитку макрофагально-лімфоцитарної інфільтрації в легеневій тканині (альвеоліта) і утворення гранулом (гранулематоз) із зворотнім розвитком в більшості випадків або рідше - в інтерстиціальний фіброз.

ПАТОЛОГІЧНА АНАТОМІЯ

«Штамповані» гранульоми, що містять одиничні гігантські клітини Пирогова-Ланганса, є основою морфологічної

характеристики саркоїдозу. Центральна частка гранульоми складається з епітеліюїдних і гігантських багатоядерних клітин. Периферію гранульоми складають переважно лімфоцити, макрофаги, а також плазматичні клітини і фібробласти. Всі перераховані клітини знаходяться на ранніх стадіях диференціації. Переважна локалізація гранулом - субплевральна, периваскулярна, перибронхіальна і інтерстиціальна тканина легень. При хронічному перебігу запального процесу в зв'язку з ремоделюванням судинного русла легеневої тканини розвивається інтерстиціальний фіброз легень і легенева гіпертензія, у 5-10 % хворих на СОД формується так звана «стільниковка» легень, що є результатом захворювання.

5.3. Класифікація саркоїдозу

Відповідно до міжнародних угод Європейського респіраторного товариства, Американського торакального товариства і Всесвітньої асоціації саркоїдозу та інших гранулематозів, стадії саркоїдозу визначаються на основі даних рентгенологічного дослідження органів грудної клітки.

0 стадія: зміни на рентгенограмах відсутні;

1 стадія: двобічна прикоренева лімфаденопатія (ДПЛ);

2 стадія: ДПЛ, зміни в легеневій паренхімі;

3 стадія: зміни в легеневій паренхімі без ДПЛ;

4 стадія: фіброзні зміни в легеневій тканині, включаючи формування «стільникової» легені.

За узагальненими статистичними даними, число пацієнтів з 0 стадією складає 5-10% від загального числа хворих на саркоїдоз, пацієнтів з 1 стадією - 40-60%, 2 стадією - 15-30%, 3 стадією - 10-15%, 4 стадією - 5-10% [Statement on sarcoidosis, 1999].

До 0 стадії віднесені пацієнти, у яких відсутні зміни на рентгенограмах органів грудної клітки, проте є екстраторакальні прояви саркоїдозу. Проте у частини цих хворих можуть виявлятися гранульоми в матеріалі біопсії легеневої тканини.

5.4. Діагностика саркоїдозу

Діагностичні критерії саркоїдозу

Для встановлення діагнозу саркоїдозу необхідна наявність трьох критеріїв:

- відповідність саркоїдозу клінічним і рентгенологічним проявам хвороби;
- наявність епітеліоїдних гранульом без некрозу при дослідженні матеріалу біопсії;
- виключення інших причин гранулематозних змін.

АНАМНЕСТИЧНІ КРИТЕРІЇ

Для встановлення тривалості захворювання необхідний аналіз результатів попередніх профілактичних флюорографічних обстежень.

КЛІНІЧНІ КРИТЕРІЇ

Для *гострої форми саркоїдозу*, що спостерігається у 12-20% хворих, характерні наступні симптоми:

- лімфаденопатія середостіння (притуплення легеневого звуку в між лопатковій ділянці)
- підвищення температури тіла (у 23% хворих)
- артралгії (75%)
- вузлувата еритема (66 %)
- збільшення периферичних лімфатичних вузлів (58 %)
- болі в грудній клітині (50 %)
- сухий кашель (41 %)
- схуднення (25 %).

Симптомокомплекс, що включає лімфаденопатію середостіння, підвищення температури тіла, вузлувату еритему, артралгії і збільшену ШОЕ, отримав назву *синдрому Лефгрена*. Синдром Лефгрена зустрічається переважно у жінок до 30 років і в 75-85 % випадків закінчується спонтанним зворотнім розвитком хвороби. *Гострий перебіг* може проявлятися також увеїтом, ураженням слинних залоз, 7-ої пари черепно мозкових нервів, лихоманкою (*синдром Хеєрфорда-Вальденстрема*). Переважно зустрічається передній і задній увеїт (60-70

% від загального числа). *Безсимптомний перебіг хвороби*, що вперше виявляється при контрольному флюорографічному обстеженні, визначається у 45-50 % хворих. *Первинно-хронічний перебіг саркоїдозу* виявляється задишкою при фізичному навантаженні, кашлем, слабкістю, пітливістю в 25 % випадків.

Лабораторно-інструментальна діагностика

Клінічний аналіз крові. Лейкопенія спостерігається приблизно у 30-35 % хворих. Лейкоцитоз і ШОЕ вище 20 мм/год визначаються у хворих на гостру форму саркоїдозу (синдром Лефгрена). У більше половини хворих на саркоїдоз (55%) ШОЕ не відрізняється від норми. Абсолютна лімфопенія реєструється у 53 % хворих, що свідчить про порушення в системі імунітету.

Дослідження імунологічних показників крові. Збільшення абсолютного числа В-клітин виявляється майже у половини хворих (43%), підвищення рівня IgA - у 60% хворих, IgM - у 25-50% хворих. В період ремісії спостерігається тенденція до зниження IgA до нормальних величин. Значне підвищення (нерідко у декілька разів) вмісту ЦІК має місце у хворих на гостру форму саркоїдозу і при загостренні хронічного перебігу. Повні протилеженеві ауто-антитіла визначаються у 22% хворих, неповні - у 57%, а протиядерні антитіла - майже у однієї третини хворих (29%).

Число лімфоцитів з фенотипом CD4 в периферичній крові вірогідно зменшується, що веде до зниження субпопуляції, індекса Т-лімфоцитів (хелпери/супресори). У хворих на гостру форму саркоїдозу і загострення хронічного перебігу визначається вірогідне зниження абсолютного і відносного числа «активних» Т-лімфоцитів (Ta).

Аналіз сечі зазвичай не відрізняється від норми. У випадках ураження нирок визначаються виражені в різному ступені функціональні порушення. *Гіперкальціємія* може бути і без гіперкальціємії і реєструється приблизно у 18-40 % хворих.

Біохімічне дослідження крові. Гіперкальціємія реєструється в середньому в 15-18 % випадків. При субактивному саркоїдозі

гіперкальціємія може бути транзиторною. Вміст сіалових кислот і гаптоглобіну в сироватці крові не виходить за межі помірних зрушень. У хворих на саркоїдоз, що не отримували лікування, рівень *ангіотензинперетворюючого ферменту* (АПФ), що продукується епітеліоїдними клітинами саркоїдних гранульом, підвищений у 50-75 % хворих.

Проба Квейма, використовується зарубіжними дослідниками, в нашій країні широкого поширення не отримала через труднощі виділення стандартного саркоїдного антигена, тривалого періоду очікування результатів (3-6 тижнів) і низької діагностичної інформативності, яка складає в середньому 60-70 %. Хибнопозитивні результати трапляються у 1-3 % хворих.

Туберкулінова анергія. Існує зворотня залежність між вираженістю шкірної анергії до туберкуліну і активністю патологічного процесу. Відмічено, що у хворих на саркоїдоз, інфікованих туберкульозом, туберкулінова проба стає позитивною. Це дозволяє використовувати туберкулінову пробу в процесі спостереження за хворими на саркоїдоз. Шкірна анергія у хворих на саркоїдоз спостерігається і на інші антигени (трихофітії, стрептокіназу, кандиди).

Цитологічне дослідження рідини бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) виявляє статистично вірогідне збільшення загального числа клітин, процентного вмісту лімфоцитів і нейтрофілів. Відхилення від норми цитограми лаважної рідини спостерігається не лише у фазі загострення, але зберігається (хоча і у меншій мірі) у фазі ремісії.

Рентгенологічне дослідження органів грудної клітини. Збільшення лімфовузлів середостіння (як правило, двобічне) виявляється на рентгенограмах чітко окресленим і симетричним розширенням коренів легень (стадія 1). У більшості хворих (70%) до патологічного процесу частіше залучаються бронхопульмональні лімфатичні вузли. Поєднане збільшення всіх груп внутрішньогрудних лімфатичних вузлів спостерігається у 30 % пацієнтів. Однобічне збільшення лімфовузлів зустрічається приблизно в 5-8 % випадків і нерідко веде до

діагностичних помилок. Атипове для саркоїдозу збільшення лімфовузлів (по величині, локалізації, симетричності) зустрічається приблизно в 10-18% випадків. Для уточнення стану загрудинного і ретрокардіального простору більш інформативною є комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної клітки. Виявлення в лімфовузлах ділянок звапнення у хворих на саркоїдоз не обов'язково є ознакою туберкульозного ураження. При виконанні КТ в режимі високої чіткості (КТВЧ) у 5-7 % хворих з першою стадією саркоїдозу легень на фоні лімфаденопатії додатково визначаються зони зниження прозорості легеневої тканини за типом симптому «матового скла».

У хворих з другою стадією саркоїдозу легень разом з двобічною лімфаденопатією середостіння виявляються інтерстиціальні (100%) і вогнищеві (65 %) зміни в легеневій тканині. Сітчатість, перибронхіальні і периваскулярні зміни можуть бути поширені рівномірно по всіх легневих полях (60%) або - переважно у верхньо-центральному відділі легень (40%). На фоні інтерстиціальних змін визначаються поширені вогнищеві тіні у вигляді міліарної дисемінації величиною з просяне зерно, а також більшими вогнищами (з горошину). Симптом «матового скла» у хворих з другою стадією саркоїдозу легень спостерігається в 17 % випадків.

При прогресуванні захворювання відбувається трансформація інфільтративних і проліферативних процесів у інтерстиціальний фіброз (стадія 3) і формування «стілникової» легені, що проявляється рентгенологічно деформацією легеневого рисунка (стадія 4).

Перфузійна сцинтиграфія легень виявляє у всіх хворих на саркоїдоз легень порушення мікроциркуляції в капілярах малого кола кровообігу, про що свідчать дифузна нерівномірність розподілу радіофармпрепарату (1, 2 і 3 стадії), а також наявність зон з повністю вимкненою мікроциркуляцією (переважно у хворих з 3-4 стадією саркоїдозу).

Функціональні методи дослідження

Результати функціонального дослідження зовнішнього дихання (ФЗД) у хворих на саркоїдоз залежать від стадії захворювання. У більшості хворих з 1 стадією СОД функціональні показники не виходять за межі нормальних величин. Порушення прохідності дихальних шляхів виявляються більш ніж у половини пацієнтів з 2-3 стадією СОД. Переважають обструктивні порушення легкого і помірного ступеня вираженості. Рестриктивні зміни виявляються у 20% хворих. Показники легеневого газообміну змінюються незалежно від типу вентиляційних порушень: дифузійна здатність легень при затримці дихання (ДЛЗД) знижується у 36% пацієнтів, а дифузійна здатність легенів в спокійному стані вентиляції (ДЛСС) - у 87% хворих з 2-3 стадією саркоїдозу. У всіх хворих з IV стадією СОД виявляються зміни за рестриктивним, або за змішаним типом, що поєднуються з вираженим погіршенням легеневого газообміну. Значне або різке зниження ДЛ визначається як при затримці дихання (у 44% хворих), так і в спокійному стані вентиляції (у 100% хворих).

Дослідження гемодинаміки малого кола кровообігу (за даними Доплер ЕХО КГ і пульмоноангіографії) у хворих на саркоїдоз виявляє незначне підвищення середнього значення систолічного тиску в легеневій артерії ($30,4 \pm 1,47$ мм рт. ст.), а також помірне підвищення середніх значень хвилинного об'єму кровообігу, ударного об'єму, ударного індексу, роботи правого і лівого шлуночків серця і величини венозного шунта. Сердечний індекс - в межах нормальних значень у більшості хворих.

Розвиток хронічного легеневого серця на початкових стадіях СОД може бути ознакою ураження міокарду саркоїдозом, при третій і четвертій стадіях саркоїдозу органів дихання частіше є наслідком наростаючих змін в легенях. Ранні порушення легенево-серцевої гемодинаміки у хворих на СОД полягають в наявності діастолічної дисфункції міокарду у спокої, а також в підвищенні систолічного тиску легеневої артерії і зниженні загальної насосної функції серця при виконанні проби навантаження Вальсальви.

При пульмоноангіографії виявляються ангіографічні ознаки, характерні для саркоїдозу легень: зменшення швидкості артеріального кровотоку, запізнення капілярної фази.

ЕКГ, добове моніторування серцевої діяльності. У зв'язку з тим, що найчастішою ознакою ураження серця саркоїдозом є порушення ритму і провідності, при комплексному обстеженні пацієнтів необхідно виконати ЕКГ або добове моніторування серцевої діяльності. Зміни, що виявляються, можуть носити тимчасовий характер або бути стійкими. Найчастіше діагностуються атріовентрикулярні блокади різного ступеня, шлуночкова тахікардія, екстрасистолія. Рідше зустрічаються передсердні аритмії: мерехтіння, фібриляція, екстрасистолія. Можуть виявлятися синоатріальні блокади, зміни реполяризації, зниження вольтажу, патологічний зубець Q, зміни комплексу QRS, депресія сегменту ST.

Сцинтиграфія міокарду з тестами навантажень. Враховуючи те, що ураження серця може часто проходити клінічно безсимптомно, важливе місце в ранній діагностиці саркоїдозу серця займає сцинтиграфія міокарду. Володіючи більшою чутливістю, специфічністю і інформативністю, сцинтиграфія міокарду дозволяє виявити ураження саркоїдозом серця, провести топічну діагностику, визначити поширеність процесу, контролювати ефективність лікування, що проводиться. Особливо важлива сцинтиграфія міокарду для встановлення причини формування легеневого серця: чи обумовлений цей стан первинним ураженням серця саркоїдозом або є наслідком легеневої патології (саркоїдозу легень).

Для оцінки перфузії міокарду та інших органів використовується мічений ^{99}Tc „Технетріл” і специфічний препарат Ga^{67} -цитрат. Для проведення комплексу радіонуклідних досліджень необхідна наявність багатодетекторної гамма-камери або однофотонного емісійного комп'ютерного томографа.

Гістологічна верифікація діагнозу

Біопсія повинна виконуватися з місць, найбільш доступних дослідженню (уражені ділянки шкіри, збільшені периферичні

лімфовузли). Зразки легеневої тканини можуть бути отримані при черезбронхіальній біопсії (ЧББ), відеоторакоскопічній або відкритій біопсії. Діагностична інформативність ЧББ досягає 60-80 %. Відсутність будь-яких видимих на рентгенограмах змін в легеневій тканині за наявності лімфаденопатії середостіння не є протипоказанням для проведення ЧББ легені (у 6-8 з 10 таких хворих ЧББ виявляється інформативною). Гістологічна верифікація саркоїдозу при відкритій біопсії легень або при відеоторакоскопії досягає 90-95%.

Останніми роками широко застосовується фібробронхоскопія (ФБС) з ендобронхіальною біопсією (ЕББ) слизової оболонки. Епітеліоїд-клітинні гранульоми в слизовій оболонці бронхів визначаються в 38,1% випадків (за наявності змін в слизовій оболонці - в 39,6%, при нормальній ендоскопічній картині - в 31,2%). Високо інформативною є також біопсія горбків (100%) в тих випадках, коли вони виявляються на слизовій оболонці бронхів під час бронхоскопії. Співставлення інформативності ЧББ і ЕББ показало, що майже у половини хворих позитивні результати ЧББ і ЕББ збігаються. Отримані результати свідчать про необхідність включення ФБС з ЕББ в обов'язковий мінімум діагностичних методів обстеження хворих на інтерстиціальні захворювання легень при підозрі на СОД.

5.5. Диференціальна діагностика саркоїдозу органів дихання

Першу стадію хвороби слід диференціювати з:

- лімфомами (лімфогранулематоз, лімфоретикулосаркома, модулярна лімфосаркома, хвороба Брілла-Сіммерса, некласифікована лімфома, плазмоцитоматоз);
- туберкульозом лімфовузлів середостіння;
- метастазами раку бронха (передміхурової залози, шлунку, яєчників і ін.) в лімфовузлі середостіння;
- медіастенітом;
- хворобами стравоходу;
- патологією судин і серця, зокрема аневризмою аорти, первинною

легеневою гіпертензією, аномаліями (або аномалією) великих судин;

- кокцидіозом, хворобою котячих подряпин, гістоплазмозом, туляремією, інфекційним мононуклеозом, хворобою Лайма.

Другу і третю стадії саркоїдозу легень слід диференціювати з наступними захворюваннями:

- пухлинними процесами в легенях (первинний або вторинний карциноматоз легень, бронхіолоальвеолярний рак);
- дисемінованим туберкульозом легень;
- пневмоконіозами;
- проявами серцевої недостатності.

Четверту стадію саркоїдозу легень необхідно диференціювати з:

- наслідком інших інтерстиціальних захворювань легень;
- ХОЗЛ, ускладненим легеневою гіпертензією і рецидивуючою ТЕЛА.

В умовах поліклініки підозра на СОД має ґрунтуватися на наявності наступних ознак :

- вузлувата еритема на фоні лімфаденопатії середостіння, підвищена температура тіла, збільшена ШОЕ (вище 25-30 мм в годину), поліартралгії;
- лімфаденопатія середостіння при загальному доброму самопочутті хворого і нормальних показниках клінічного аналізу крові;
- поширені двобічні інтерстиціальні (сітчатість, перибронхіальні, периваскулярні зміни, симптом «матового скла») і вогнищеві тіні, що частіше поєднуються з лімфаденопатією середостіння, що виявляються на рентгенограмах органів грудної клітки, як правило, за відсутності клінічної симптоматики і нормальних (або майже нормальних) функціональних показників зовнішнього дихання.

ОБОВ'ЯЗКОВІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО ПРОВОДЯТЬСЯ У ХВОРИХ ПРИ ПІДОЗРІ НА СОД В УМОВАХ ПОЛІКЛІНІКИ

- лікарський огляд;
- лабораторні методи (клінічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічне та імунологічне дослідження периферичної крові);
- спірографія;
- ЕКГ;
- рентгенографія (у двох проекціях - прямий і боковий), КТ органів грудної клітини;
- консультація окуліста;
- УЗД органів черевної порожнини;
- ДОПЛЕР ЕХОКГ;
- БФС з біопсією.

Всіх хворих з підозрою на СОД необхідно направляти на консультацію до пульмонолога (НДІ пульмонології, Міський Діагностичний Центр, Полтавський обласний протитуберкульозний диспансер, кафедра фтизіатрії).

5.6. Ускладнення саркоїдозу органів дихання

Кістозно-бульозні утворення, що мають місце при формуванні «стільникової» легені, можуть стати причиною пневмотораксу (при їх розриві), приєднання мікотичного процесу (кандидомікоз, міцетома аспергільозна та ін.), туберкульозу легень, вторинної інфекції. У хворих з третьою і четвертою стадією СОД можливі епізоди кровохаркання, що виникають на фоні розвитку вторинних бронхоектазів.

5.7. Лікування хворих на саркоїдоз

Використовуються медикаментозні і немедикаментозні методи лікування.

Медикаментозні методи лікування.

Системні кортикостероїдні препарати відносяться до базисної терапії СОД. Проте в останнє десятиліття збільшилося число прихильників стриманішого ставлення до призначення кортикостероїдів (КС) на початкових стадіях захворювання, що обумовлене декількома причинами. По-перше, можливістю самостійної регресії захворювання; по-друге, підвищенням відсотка рецидивів серед хворих, що отримують КС; по-третє, відсутністю статистично вірогідних даних, які б свідчили про те, що КС позитивно впливають на прогноз.

Узагальнюючи досвід, накопичений до теперішнього часу, можна зробити наступні висновки:

1. КС показані і ефективні у хворих з активним (прогресуючим) саркоїдозом, особливо, при виникненні екстраторакальних уражень.

2. КС не показані пацієнтам з 1 стадією саркоїдозу, що перебігає частіше безсимптомно, при нормальних показниках ФЗД і без екстраторакальних уражень. Спонтанний зворотній розвиток спостерігається у 55-90% хворих на саркоїдоз легень 1 стадії. Пацієнт має бути оглянутий лікарем і проведено наступне обстеження: рентгенографія органів грудної порожнини в 2-х проекціях, КТ, ФЗД, ЕКГ, клінічний аналіз крові, сечі. Цей мінімальний перелік досліджень слід проводити через кожні 4-6 місяців. КС показані тільки в разі негативної динаміки захворювання: погіршення рентгенологічної картини, зниження показників ФЗД більш ніж на 15 %, появи екстраторакальних уражень.

3. КС не показані при гострому перебігу саркоїдозу, при якому спонтанна ремісія настає в 85-90% випадків протягом року. При необхідності можуть призначатися нестероїдні протизапальні препарати.

4. КС не показані хворим на саркоїдоз легень 2 стадії при відсутності або мінімальних клінічних проявах, нормальних або близьких до норми показниках ФЗД. Спонтанна ремісія у хворих на саркоїдоз 2 стадії настає в 40-70% випадків. Негативна динаміка згаданих показників у процесі спостереження є показанням для

призначення КС.

5. КС в помірних і низьких дозах показані пацієнтам з саркоїдозом 3-4 стадії.

Таким чином, показанням для призначення КС препаратів є перехід хвороби в другу стадію; наявність екстраторакальних уражень, особливо, життєвоважливих органів (ЦНС, серце, очі, нирки), гемолітичної анемії, поліартралгій. Призначення КС хворим на саркоїдоз легень 1 стадії показане тільки за наявності виражених клінічних проявів хвороби, а також при виявленні гіперкальціємії;

Більшість авторів рекомендують початкову дозу КС 30-40 міліграмів (тут і далі розрахунок на преднізолон), щодня або через день в протягом тривалого часу (від 4 до 6-12 місяців і навіть декількох років). Проте досвід показує, що ефективність лікування не знижується і при призначенні нижчих доз - 20-30 міліграмів на добу. Тривалість курсу лікування (6-8-12 місяців і більше) залежить від початкової активності патологічного процесу, вираженості рентгенологічних змін, наявності ознак генералізації захворювання.

Призначення КС показане і при 4 стадії саркоїдозу, проте початкова доза в цих випадках зазвичай не повинна перевищувати 10-15 міліграмів на добу. Передбачається, що поєднання КС з D-пеніциламіном (купреніл, металкаптаза) по 150 міліграмів на добу протягом 6-12 місяців дозволяє досягти певної стабілізації процесу, загальмувати процес фіброзування у пацієнтів з 4 стадією саркоїдозу. Науково обґрунтованих даних, що підтверджують цю гіпотезу, в літературі немає.

Разом із системними (таблетованими) КС в останні роки широко застосовуються інгаляційні КС (ІКС): беклометазона дипропіонат, будесонід у дозі 600-1000 мкг/добу, флутиказон в добовій дозі 250-500 мкг і ін. Прогресування хвороби, ознаки генералізації процесу є показанням для призначення системних КС. Проведені чисельні відкриті, а також подвійні «сліпі» рандомізовані дослідження поки не дали остаточної відповіді про ефективність ІКС у хворих на СОД. Проте, вважається виправданим призначення ІКС хворим на саркоїдоз з

респіраторними симптомами внаслідок ураження верхніх дихальних шляхів, слизової оболонки бронхів. Місцеве застосування кремів, крапель, спреїв, що містять КС, показане хворим з ураженням шкіри, очей, слизової оболонки носа.

Показання для призначення *цитотоксичних препаратів*: прогресуючий перебіг хвороби, рефрактерний до КС терапії, що проводиться; розвиток виражених побічних ефектів унаслідок прийому КС препаратів, наявність важких позалегеневих уражень, включаючи поширені і виражені зміни шкіри.

Можуть використовуватися наступні препарати:

- метотрексат в дозі 7,5-25 міліграмів/тиждень протягом 2-3 місяців;
- азатиоприн в добовій дозі 150 міліграмів протягом місяця, 100 мг/добу протягом 2-3 місяців і по 50 міліграм/добу протягом 4-6 місяців;
- циклофосфамід в добовій дозі 50-150 міліграмів протягом 2-3 місяців.

Препарати що, інгібують синтез фактору некрозу пухлин (TNF- α). Оскільки TNF- α є провідним цитокіном, що бере участь у формуванні гранульоми і підтримці хронічного запального процесу, останніми роками з'явилися повідомлення про застосування препарату з анти-TNF-активністю - пентоксифіліну. Препарат застосовується як монотерапія або у поєднанні з КС в добовій дозі 400-600 міліграмів.

З інших лікарських засобів позитивний ефект можуть надавати препарати з антиоксидативними властивостями: вітамін Е (по 50-100 міліграм в день протягом 1-2 місяців), N-ацетилцистеїн (флуїмучил, АЦЦ) по 400-600 міліграм/добу протягом 3-6 і більше місяців.

Протитуберкульозні препарати, променева терапія у хворих на саркоїдоз неефективні. Призначення протитуберкульозних препаратів (ізоніазид 0,3 на добу) слід вважати за доцільне тільки за наявності старих туберкульозних вогнищ і небезпеки їх реактивації, при позитивних туберкулінових пробах.

Немедикаментозні методи лікування

Метод лікувального голодування (ЛГ) застосовується в Росії переважно для лікування хворих на саркоїдоз з надлишковою масою тіла. Широкого поширення метод ЛГ не набув. За основу взята розроблена А.Н. Кокосовим і С.Г. Осиніним (1984) методика ЛГ, яка протягом багатьох років використовується для лікування хворих на бронхіальну астму. З різних механізмів дії ЛГ на організм найбільш важливими стосовно хворих на саркоїдоз є:

- корекція показників імунореактивності;
- стимуляція функції кори наднирників.

Протипоказаннями для проведення ЛГ є:

- прогресуючий перебіг саркоїдозу легень, що супроводжується зниженням маси тіла;
- наявність в анамнезі (або на рентгенограмах) даних, що свідчать про раніше перенесений туберкульоз легень;
- супутні паразитарні, психічні або злоякісні захворювання;
- гострі запальні або загострення хронічних захворювань;
- серцева недостатність 2-3 стадії;
- печінкова і ниркова недостатність;
- вагітність і період лактації.

Все частіше в комплексному лікуванні саркоїдозу застосовуються *еферентні методи*, зокрема *плазмаферез* у хворих з прогресуючим і рецидивуючим перебігом саркоїдозу, рефрактерним до КС терапії, з вираженими порушеннями імунореактивності і позалегеневими проявами саркоїдозу.

В умовах генералізації патологічного процесу, при виражених змінах імунореактивності навіть максимальні дози КС препаратів (1 мг/кг маси тіла) можуть виявитися неефективними. Позитивний ефект може бути досягнутий при комбінованому застосуванні КС і екстракорпоральних методів лікування. За наявності ураження серця, що виявляється повною атріовентрикулярною блокадою, показана *імплантація електрокардіостимулятора*.

Тривала киснетерапія вдома може використовуватися у пацієнтів з 4 стадією СОД за наявності вираженої дихальної недостатності. Застосування тривалої киснетерапії дозволяє збільшити толерантність до фізичного навантаження, поліпшити показники газового складу крові, стабілізувати стан малого кола кровообігу і підвищити якість життя цієї категорії хворих.

Реабілітаційні програми для хворих на СОД мають бути спрямовані на збільшення м'язової маси у хворих з хронічною дихальною недостатністю, що тривало застосовують кортикостероїдну терапію.

5.8. Диспансерне спостереження

Непередбачуваний характер перебігу хвороби (можливість рецидивів, прогресування захворювання), виникнення позалегенових уражень, а також використання в лікуванні препаратів, що мають побічні ефекти, обумовлюють необхідність тривалого диспансерного спостереження хворих на СОД. Спостереження хворих на СОД повинне проводитися пульмонологом. Групи диспансерного спостереження формують залежно від особливостей перебігу захворювання - сприятливе, прогресуюче, рецидивуюче або стабільне.

При сприятливому і стабільному перебігу саркоїдозу контрольне обстеження проводиться через 5-6 місяців, при прогресуючому і рецидивуючому перебігу - через 3-4 місяці. Контрольне обстеження включає обов'язкові (згадані вище) і додаткові методи дослідження.

Додаткові методи обстеження (за показаннями) включають:

- функціональне дослідження зовнішнього дихання (спірометрія, загальна плетизмографія, дослідження механічних властивостей легень, дослідження дифузійної здатності легень в спокійному стані і при затримці дихання, газовий склад крові);
- перфузійна сцинтиграфія легень (при необхідності серця, печінки, нирок, селезінки, кісток) з Tc^{99} , Ca;
- МРТ головного мозку;

- добове холтерівське моніторування;
- консультації фахівців (невропатолога, кардіолога, нефролога, фтизіатра).

Важливе значення для визначення лікувальної тактики в процесі динамічного спостереження має аналіз ознак активності саркоїдозу. В «Угоді» Американського торакального товариства, Європейського респіраторного товариства і Всесвітньої асоціації саркоїдозу і інших гранулематозів визначений перелік ознак, що характеризують активність саркоїдозу.

Клінічні ознаки активності: лихоманка, увєїт, вузлувата еритема, Lupus pernio, зміни рубців, поліартралгія, спленомегалія, лімфаденопатія, збільшення слинних або слізних залоз, ознаки ураження серця, параліч лицьового нерва і інші ознаки нейросаркоїдозу, прогрес респіраторних симптомів (задишка, кашель).

Біохімічні і інструментальні ознаки активності: підвищені рівні АПФ, АСТ, АЛТ в сироватці крові, гіперкальціємія, лімфоцитоз і збільшення співвідношення CD4/CD8 в рідині БАЛ, погіршення показників ФЗД, зміни на ЕКГ, Доплер ЕХОКГ і при скінтіграфічному дослідженні з радіоактивним талієм.

Рентгенологічні ознаки активності: прогрес змін на рентгенограмах і КТ, виявлення ураження кісток. ВРКТ дозволяє виявити навіть мінімальні зміни в легеневій тканині у вигляді симптомів «матового скла» або «чоток» по ходу бронхів.

ПРИКЛАДИ ФОРМУЛЮВАННЯ ДІАГНОЗУ

- саркоїдоз легень 1 стадія, фаза загострення (ремісії, повного зворотнього розвитку);
- саркоїдоз легень 2 стадія, фаза загострення (ремісії), саркоїдоз шкіри (локалізація). Легенева недостатність 0-1 ступеня;
- саркоїдоз легень 3 стадія, фаза загострення (ремісії). Легенева недостатність 2 ступеня.

- саркоїдоз легень 4 стадія, «стільниково» легеня. Аспергильома в ділянці верхньої частки правої легені. Легенева недостатність 2 ступеня. Серцева недостатність 1 ступеня.

НАВЧАННЯ ХВОРИХ НА СОД

Хворі на СОД потребують психологічної підтримки з боку людей, що оточують їх - родичів, медпрацівників, співробітників соціальної допомоги. Останніми роками з'явилися публікації для хворих на СОД і їх родичів, написані пульмонологами і самими пацієнтами. Крім того, в мережі Інтернет є сайти, де хворі можуть отримати відповіді на свої питання як від людей, що страждають на саркоїдоз, так і провідних учених, які спеціалізуються з цієї проблеми.

Дослідники, що вивчають вплив вагітності на перебіг саркоїдозу, не виявляють прогресу захворювання, навпаки, у більшості пацієнток після пологів виявляється регрес патологічного процесу.

ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПРОГНОЗ

Саркоїдоз відноситься до доброякісних захворювань, що мають тенденцію (у значній частці випадків) до спонтанного видужання. Гостра форма саркоїдозу (синдром Лефгрена) у 85-90 % хворих сприятливо вирішується протягом 6-12 місяців. Спонтанна ремісія у хворих на саркоїдоз 1 стадії настає в 55-90 % випадків, 2 стадії - в 40-70 %, 3 стадії - в 10-30 % випадків і у хворих з 4 стадією саркоїдозу - в 0-5 % випадків. Більшість авторів вважають, що від саркоїдозу вмирає приблизно 5 % хворих, причому у 25 % з них на аутопсії виявляється ураження міокарду.

Як уже згадувалося, безпосередньою причиною летального наслідку може бути ураження серця (смерть від зупинки серця внаслідок порушень в провідній системі). Вкрай рідко причиною смерті стають ураження нервової системи, прояви печінкової, ниркової або дихальної недостатності.

РОЗДІЛ 6. Ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт: класифікація, діагностика, лікування на амбулаторному етапі

Ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт (синоніми: криптогенний фіброзуючий альвеоліт, ідіопатичний фіброз легень, хвороба Хаммана-Річа, хвороба Скеддінга, склерозуючий альвеоліт, хвороба Ослера та ін.) є патологічним процесом в легенях неясної природи, що характеризується наростаючою дихальною недостатністю внаслідок розвитку небактеріального запалення переважно в інтерстиціальній тканині легень, що веде до прогресуючого інтерстиціального фіброзу.

6.1. Епідеміологія ідіопатичного фіброзуючого альвеоліту

Значне зростання числа хворих ідіопатичним фіброзуючим альвеолітом (ІФА) було відмічено з початку 60-х років минулого століття. Думка про те, що за останні роки число хворих ІФА збільшується, була підтверджена результатами епідеміологічних досліджень норвезьких вчених. Von Plessen з соавт. (2003) повідомили про те, що поширеність ІФА в Норвегії за сім років зросла з 19,7 (1991 рік) до 23,9 (1998 рік) на 100 000 населення. У Фінляндії поширеність ІФА складає 16-18 на 100 000 населення (Hodson U. et al., 2002).

Епідеміологічні дослідження свідчать про те, що розповсюдженість ІФА варіює в широких межах: від 3-6 випадків на 100 000 населення (Iwai K.T. et al., 1994) до 20,2 на 100 000 населення серед чоловіків і 13,2 на 100 000 населення серед жінок (Coultais D.V. et al., 1994). За даними зарубіжних авторів чоловіки хворіють ІФА частіше, ніж жінки (Iwai K.T. et al., 1994, Schwartz D.A., 2000 і ін.). Результати досліджень вчених Росії свідчать про те, що співвідношення чоловіків і жінок в групі хворих ІФА складає 1: 3,7 (Ількович М.М., Новікова Л.Н., 2005). ІФА може розвинутиися в будь-якому віці, переважно в середньому і немолодому. У дітей ІФА виявляється рідше і, як правило, характеризується несприятливим перебігом і прогнозом.

Існуючі суперечності результатів епідеміологічних досліджень можуть пояснюватися термінологічною невизначеністю, у зв'язку з чим в групу ІФА включаються пацієнти не лише з ІФА, але і з фіброзуючими альвеолітами, що виникають у відповідь на дію інших хіміотоксичних чинників.

Профілактика ІФА не розроблена.

Скринінг

Припущення про ІФА повинне обґрунтовуватися наявністю наступних ознак:

- інспіраторна задишка (виникнення і/або посилення її при фізичному навантаженні);
- поширені двосторонні інтерстиціальні або інфільтративні затемнення в легенях, що виявляються на рентгенограмах;
- рестриктивні порушення механічних властивостей легень.

Враховуючи особливості розвитку і перебігу ІФА, при цьому захворюванні зовсім не обов'язкова наявність всіх трьох згаданих ознак. Відсутність рентгенологічних змін на ранніх етапах хвороби не виключає ІФА.

6.2. Класифікація ідіопатичного фіброзуючого альвеоліту

До теперішнього часу не розроблена класифікація ІФА, яка відповідала б логіці розвитку цього захворювання. До найбільш відомих відноситься класифікація A. Liebow (1968) і модифікації цієї класифікації (A. Katzensteinn J. Myers, 1998; Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement, 2000).

Використання в клінічній практиці запропонованих класифікацій т.з. інтерстиціальних пневмоній, що включають в даний час 7 нозологічних форм (угода ATS/ERS), вкрай обмежено через відсутність чітких клінічних, рентгенологічних і навіть морфологічних критеріїв, що дозволяють віднести кожне з них до тієї або іншої нозологічної форми.

ІФА слід розглядувати як єдину нозологічну форму, клінічні прояви якої є течія (*гостра, підгоста або хронічна*), залежать від вираженості явищ ексудації і проліферації в легеневій тканині. Виражений набряк легеневої тканини, накопичення в альвеолах серозної рідини, плазматичних клітин, альвеолярних макрофагів, десквамативних альвеолоцитів, характеризується гострою течією (виражена задишка, лихоманка, двосторонні крепитуючі хрипи, різко збільшено ШОЕ). Цю форму перебігу хвороби доцільно називати терміном, що набув широкого поширення - десквамативна *форма ІФА*, а не десквамативна інтерстиціальна пневмонія, оскільки цей патологічний процес в строгому сенсі слова не є пневмонією.

У тих випадках, коли ексудація виражена слабо і переважає проліферація фібробластів, гіперсинтез колагену і вже із самого початку закладаються основи майбутнього інтерстиціального фіброзу, хвороба виявляється непомітно виниклою і поступово прогресуючою інспіраторною задишкою, захворювання слід позначати як *муральну форму ІФА*, і не «звичайною інтерстиціальною пневмонією», як це пропонується в класифікаціях згаданих вище авторів. Між представленими двома крайніми проявами ІФА існує ціла лава проміжних форм, що визначає перебіг хвороби і прогноз.

6.3. Діагностичні критерії ІФА

Анамнез і фізикальне обстеження. У більшості хворих (78%) ІФА починається поступово і характеризується поволі виниклою прогресуючою задишкою, рідким сухим кашлем, підвищеною стомлюваністю (муральна форма). Значно рідше (22%) характерний гострий початок захворювання, яке виявляється підвищенням температури тіла до 38-39° С, швидко прогресуючою задишкою, слабкістю, сухим кашлем. Гострий перебіг ІФА характерний для десквамативної форми. Проміжні варіанти течії між згаданими двома, слід розглядати як підгостру течію.

ОРВІ або грип передують початку ІФА в 1/4 випадки. Майже у однієї третини хворих жінок дітородного віку захворювання

починається на тлі вагітності або безпосередньо після пологів, аборту. Уявлення про сімейну форму хвороби суперечливі і частота її виникнення за даними різних авторів коливається від 1 до 25%.

Основними клінічними проявами ІФА є:

- неухильно прогресуюча задишка інспіраторного типу, рефрактерна до антибактеріальної і бронхоспазмолитичної терапії (100%);
- неможливість зробити глибокий вдих (80%);
- кашель сухий або з мізерною слизистою мокротою, який провокується фізичним навантаженням або спробою зробити глибокий вдих (90 %);
- біль в грудній клітці без чіткої локалізації (50 %);
- підвищення температури тіла переважно в денний час (42%), рефрактерне до антибактеріальної терапії;
- схуднення біля 45% хворих (ознака прогресу хвороби);
- спільна слабкість і швидка стомлюваність (90 %);
- артралгії (у тому числі уранішня скутість суглобів) і синдром Рейно (22%);
- характерні зміни нігтьових фаланг за типом "барабанних паличок" і "годинникових скелець" (т.з. пальці Гіппократа) (46%);
- «теплий» ціаноз, що посилюється при фізичному навантаженні і по мірі прогресування хвороби;
- притуплення перкуторного звуку над зоною ураження (як правило, це нижні легеневі поля);
- аускультативний феномен - «ніжна» крепітація, вислуховується як правило, з обох боків, переважно по задній і середньопуховій лініям, а також поміж лопатками (87%);
- «попискування», що нагадує звук тертя пробки. Частіше «попискування» вислуховується на вдиху, переважно над зоною верхніх легневих полів (по передній поверхні грудної клітки). Наявність аускультативного феномену «попискування» свідчить про наявність вираженого пневмо-плеврофіброзу.

Симптомокомплекс ІФА предсталений стереотипними клінічними ознаками, характер і вираженість яких визначається стадією і ступенем активності патологічного процесу (переважання

запальних реакцій за типом альвеоліта або фіброзу легеневого інтерстицію).

Як уже згадувалося, залежно від особливостей клінічної картини можна виділити гострий, підгострий і хронічний перебіг ІФА (табл.1).

Таблиця. 1 Клінічна характеристика варіантів перебігу ІФА

Варіанти перебігу	Гострий	Підгострий	Хронічний
1	2	3	4
Морфологічна форма	Десквамативна форма	Змішана форма	Муральна форма
Початок	Гострий	Підгострий	Поступовий
Задишка на початку захворювання та характер прогресу	Виражена, швидко прогресуюча, купірується кортикостероїдною терапією	Що неухильно прогресує	Помірна, повільно і що неухильно прогресує
Температура тіла	Фебрильна, рефрактерна до антибактеріальної терапії	Субфебрильна, рефрактерна до антибактеріальної терапії	Нормальна
Ціаноз	Акроціаноз або дифузний ціаноз	Акроціаноз	Розвивається в міру прогресування хвороби
Зниження маси тіла	Значне за короткий період (тижні)	Незначне	Немає або незначне і поступове
«Барабанні палички» і «годинні скельця»	Розвиваються в міру прогресування хвороби		
Легенева гіпертензія	Розвивається у міру прогресу хвороби	У більшості хворих	
М'язово-суглобові болі	Часто	Нечасто	Рідко

1	2	3	4
Рентгенологічні ознаки	Переважаання симптому «матового скла» або змін інфільтративного характеру	«Матове скло», ділянки інтерстиціального фіброзу	Поширений інтерстиціальний фіброз і «стільниково легеня»
Відповідь на терапію	Хороший	Різний, залежить від стадії патологічного процесу, на якій була почата терапія	
Прогноз	Сприятливий		
Вживаність протягом 5 років	80-95%	65,8 % - у чоловіків 85,7 % -у жінок	

6.4. Лабораторно-інструментальна діагностика ЛАБОРАТОРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження діагностичного значення не мають, проте дозволяють уточнити ступінь активності патологічного процесу і виключити інші захворювання.

При хронічній формі ІФА показники клінічного аналізу крові зазвичай не виходять за межі нормальних значень. У хворих з високою активністю патологічного процесу виявляється лейкоцитоз з палочкоядерним зсувом, збільшення ШОЕ, позитивні острофазні реакції. Диспротеїнемія реєструється в основному за рахунок збільшення фракції гамма-глобулінів з різною частотою (від 40 до 80% випадків). Підвищений вміст в крові циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), імуноглобулінів трьох основних класів (А, G і М), комплементу ревматоїдного чинника, протиядерних антитіл, аутоантитіл (протилегеневих, до мітохондрій, до гладкої мускулатури) може служити критерієм інтенсивності аутоімунних процесів в організмі.

При дослідженні рідини бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ) визначається підвищення спільного числа ефекторних клітин (альвеолярних макрофагів, нейтрофілів, лімфоцитів), збільшення

числа Т-лімфоцитів - хелперів, підвищення рівнів інтерлейкіна -1,2, про-ліферативної активності Т-лімфоцитів, активності протеолітичних ферментів - еластази і колагенази.

ПРОМЕНЕВІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Зміни на рентгенограмах двосторонні з найбільшою вираженістю в нижніх відділах легень. У групі хворих з переважним ураженням інтерстиціальної тканини початкові фази хвороби (стадія інтерстиціального набряку і інтерстиціального «запалення») рентгенологічно можуть характеризуватися появою додаткових елементів легеневого малюнку, втратою його чіткості, втратою структурності кореня, субплевральними реакціями, перегородчастими лініями (лінії Керлі), сітчастою деформацією легеневого малюнка. Сітчатість і тяжистість можуть повністю перекривати судинний малюнок і виразно просліджуються до периферії легень. Разом з цим можуть визначатися роздуті часточки, дисковидні ателектази. Об'єм нижніх доль зменшується. У міру прогресування пневмофіброзу перебудова легеневого малюнка стає все більш вираженою, на рентгенограмах визначається комірчаста деформація легеневого малюнка і формування картини «стільникової» легені.

Приблизно у 10-15% хворих ІФА визначаються рентгенологічні зміни за типом двосторонніх інфільтративних затемнень різної інтенсивності і протяжності. На фоні інфільтрації діафрагма диференціюється погано. Корені легень з нечіткими контурами. У клінічному плані ця група хворих відрізняється гострим початком захворювання (десквамативна форма). При КТ (комп'ютерній томограмі) легень основними ознаками ІФА є дифузні, ніжні ретикулярні зміни, обумовлені потовщенням усередині-альвеолярного і міжальвеолярного інтерстицію. Контури плевральних листків, судин і бронхів стають нерівними і нечіткими. Максимально виражені зміни локалізуються в наддіафрагмальних зонах. На пізніших стадіях патологічного процесу саме в субплевральних розташованих ділянках, ретикулярні зміни виникають найбільш

ранні ознаки «стільникової легені» у поєднанні з тракційними бронхоектазами і бронхіолоектазами. Повітря ячейки розміром від 2 до 20 мм в діаметрі на КТ виявляються значно раніше, ніж на звичайних. Це дозволяє на ранніх етапах установити стадію формування т.з. «стільникової легені». Ті зміни, які на звичайних рентгенограмах представляються рівномірними (дифузними), на КТ мозаїчними з переважно периферичною (субплевральною) локалізацією.

Ділянки ущільнення легеневої тканини за типом «матового скла» також є типовими для ІФА, частіше вони локалізуються в зонах ретикулярних змін в кортикальних відділах уздовж діафрагмальної поверхні плеври. У зонах «матового скла» можуть виникати і безповітряні ділянки ущільнення.

Основною ознакою десквамативної форми ІФА при КТ являється наявність зон «матового скла», розташованих мозаїчно у всіх відділах легень. Ознаки фіброзу відсутні або виражені вельми помірно у вигляді тонких лінійних тяжей уздовж плеври.

Для оцінки активності патологічного процесу можна використати сцинтиграфічне дослідження легень радіоактивним ^{67}Ga , що володіє здатністю концентруватися в запально змінених тканинах. Показник накопичення ізотопу в легенях у хворих на стадії альвеоліту залежить від його активності. Перфузійна сцинтиграфія радіоактивним технецієм дає можливість оцінити ступінь ураження легеневого кровотоку у хворих ІФЛ.

ФУНКЦІОНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ

Функціональні порушення зовнішнього дихання виникають у хворих ІФА на найраніших стадіях захворювання. Ранньою функціональною ознакою є зниження дихальної здатності легень. Подальший розвиток патологічного процесу швидко приводить до змін легеневої механіки за рестриктивним типом: знижуються легеневі об'єми (ОСЛ, ЖЕЛ, ООЛ) і підвищуються пружні властивості

легень (статистична розтяжність легень підвищується, а динамічна - знижується). У невеликої частки пацієнтів (близько 10 %) ЖЕЛ може не змінюватися. Парціальна напруга кисню в крові у хворих ІФА знижується. На ранніх стадіях хвороби виявляється гіпокапнія.

Гіперкапнія, що розвивається, свідчить про термінальний стан хворого. Обструктивні порушення для ІФА не характерні, проте, вони можуть приєднатися на стадії "стільникової легені", що пов'язане із залученням до патологічного процесу периферичних дихальних шляхів. Виникнення обструкції на фоні вже наявних рестриктивних порушень являється змішаним характером змін механічних властивостей легень і є несприятливою прогностичною ознакою.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЛЕГЕНЕВО-СЕРЦЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ

Дані дослідження гемодинаміки малого кола кровообігу методом доплерехокардіографії свідчать про те, що у більшості хворих є зміни правих відділів серця (гіпертрофія або ділатація правого шлуночку) і помірне підвищення тиску в легеневій артерії.

БРОНХОЛОГІЧНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ

Діагностична інформативність бронхоскопії при ІФА невелика: у більшості хворих визначається помірна гіперемія слизової оболонки бронхів. У 25% хворих ендоскопічна картина не відрізняється від норми.

Велике значення надається цитологічному і імунобіохімічному дослідженню рідини БАЛ. Для ІФА характерно збільшення лімфоцитів на ранній стадії захворювання і в меншій ступені - нейтрофілів. У міру прогресування захворювання процентний вміст лімфоцитів зменшується і нарастає нейтрофільоз рідини БАЛ.

ЕНДОСКОПІЧНІ І ХІРУРГІЧНІ МЕТОДИ

З методів біопсії легеневої тканини найбільш інформативними при ІФА є відеоторакоскопія. Порівняно невисока діагностична

інформативність через бронхіальної біопсії (менше 50%), пояснюється відсутністю при ІФА патогномонічних морфологічних ознак хвороби, а також малим об'ємом отримуваних проб. Виконання біопсії легеневої тканини на ранніх стадіях хвороби полегшує його гістологічну інтерпретацію, що найважливіше, дозволяє своєчасно призначити адекватне лікування.

ПАТОЛОГІЧНА АНАТОМІЯ

Макро- і мікроскопічна картина легень залежить від форми і стадії хвороби. При гострому перебігу патологічного процесу вражені легені збільшені в об'ємі, тістуватої консистенції, на розрізі - сірого кольору. Гістологічне дослідження виявляє набряк інтерстиціальної сполучної тканини. Набрякла рідина бідна клітинами.

Морфологічне дослідження матеріалу біопсії при десквамативній формі хвороби свідчить про те, що альвеоли заповнюються не лише злущеними альвеоцитами, але в значній мірі і альвеолярними макрофагами. У міру прогресування десквамативної форми ІФА цитоз, що виявляється на ранніх стадіях хвороби, поступово зменшується і на перший план виступають ознаки фіброзування міжальвеолярних перегородок. Результатом патологічного процесу (як і при муральній формі) є інтерстиціальний фіброз і формування картини «стільникової легені».

У стадіях хвороби, що далеко зайшла, легені макроскопічно щільні на дотик, зменшені в об'ємі. Морфологічна структура їх різко порушена: міжальвеолярні перегородки потовщені і ущільнені за рахунок їх фіброзування. Переважно в субплевральних відділах легень утворюються мікрокісти, в просвітах яких інколи виявляються білкові маси, альвеолярні макрофаги. Просвіти судин звужені за рахунок склерозу і гіперплазії інтим.

6.5. Диференціальна діагностика ІФА

Основними компонентами диференціальної діагностики ІФА є вивчення анамнезу, оцінка клінічної симптоматики, рентгенологічне,

функціональне, лабораторне і біопсійне дослідження. Кожен з цих основних компонентів вносить свій вклад до діагностичного процесу, при цьому не слід ігнорувати або переоцінювати значимість кожного з них.

Серед помилкових діагнозів найчастіше зустрічається **двостороння пневмонія**. Пневмонія відрізняється від ІФА наступними ознаками:

Клінічні:

- зв'язок початку захворювання з простудним чинником;
- особливості анамнезу (частіше курці і літній вік);
- супутні захворювання (порушення імунного статусу);
- кашель з харкотинням слизово-гнійного характеру;
- біль в грудній клітині;
- симптоми інтоксикації;
- вологі хрипи;
- антибактеріальна терапія надає позитивний ефект.

Лабораторні:

- зміна клінічного аналізу крові (лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, збільшення ШОЕ).
- позитивні гострофазові реакції.
- виявлення збудників захворювання в харкотинні, БАЛ бактеріоскопічними і (або) бактеріологічними методами.
- виявлення антитіл до антигенів збудника в сироватці крові.

Рентгенологічні:

- інфільтративні затемнення відповідають дольовій і сегментарній будові легень, на відміну від цього при ІФА зміни на рентгенограмах і КТ носять дифузний характер без чіткої анатомічної локалізації в межах окремих доль легень
- звичайне розташування діафрагми
- позитивна динаміка рентгенологічної картини на фоні адекватної антибактеріальної терапії.

ІФА легко відрізнити від т.з. **еозинофільних пневмоній**, для яких характерні гіпереозинофілія периферичної крові, еозинофілія мокроти, летючість інфільтративних затемнень в легенях, відсутність кореляції між вираженістю рентгенологічних змін в легенях і помірною клінічною симптоматикою. Дослідження матеріалу черезбронхіальної біопсії легень у хворих еозинофільною пневмонією виявляє інфільтрацію альвеол серозною рідиною і еозинофілами, що не характерний для ІФА.

Диференціальну діагностику ІФА слід проводити також з **синдромом фіброзуючого альвеоліту при ДБСТ**. Системність ураження сполучної тканини - найбільш важливий диференціально-діагностичний критерій ДБСТ.

Значні труднощі у ряді випадків представляє диференціальна діагностика між ІФА і **бронхіолоальвеолярним раком**. На користь бронхіолоальвеолярного раку свідчать наступні ознаки:

- виділення великої кількості слизовою оболонкою пінявої мокроти (від 200 мл до 4 л в добу), що залежить від секреторних властивостей епітелія, з якого розвивається пухлина;
- концентричне звуження бронхів в уражених ділянках легень (ознака непостійна, виявляється при ендоскопічному дослідженні);
- дані цитологічного дослідження мокроти, бронхіального змиву, РБАЛ, гістологічне дослідження матеріалу біопсій легеневої тканини (комплекси клітин атипій, високодиференційованної аденокарциноми).

Диференціювати ІФА необхідно і з іншими формами неопластичних процесів - **міліарним карциноматозом легень і раковим лимфангоїтом легень**. Основними відмінними ознаками **міліарного карциноматозу** легень є:

- особливості клінічної картини: неухильне прогресивування захворювання, виражені ознаки інтоксикації з субфебрильною або фебрильною температурою тіла;
- можливий розвиток серозного або серозно-фібринозного плевриту.

Раковий лимфангоїт легень розвивається при дисемінації пухлинних клітин по лімфатичним судинам інтерстиціальної тканини (ортоградне і ретроградне метастазування). Диференціальна діагностика ракового лимфангоїта легень проводиться по тих же ознаках, що і міліарного карциноматозу легень з урахуванням особливостей рентгенологічних змін: збільшення лімфатичних вузлів середостіння (при ретроградному метастазуванні) з лінійними тінями, що радіально відходять від них.

Верифікація первинної пухлини або виявлення атипових клітин в мокроті, бронхіальному змиві, РБАЛ, матеріалі біопсії підтверджують злоякісний характер ураження легень.

Необхідно враховувати наступні диференціально-діагностичні ознаки, характерні для **дисемінованого туберкульозу легень** (саме ця форма туберкульозу легень найчастіше помилково передбачається у хворих ІФА):

- анамнестичні дані (контакт з хворим туберкульозом, перенесений у минулому туберкульоз легень або інших органів);
- особливості клінічного перебігу: від практично безсимптомного і тривалого перебігу при хронічних формах, помірно виражених симптомів інтоксикації при підгострих формах до протікаючих за типом септичного захворювання з різко вираженою задишкою, менінгіальними симптомами - при гострих міліарних формах;
- рецидивуючі (сухі або ексудативні) плеврити;
- можливість ураження інших органів (лімфатичні вузли, серозні оболонки, очне дно, кістки, нирки, мозкові оболонки та ін.);
- дані рентгенологічного дослідження: симетричність і однотипність легеневих змін (дрічновогнищеві затемнення величиною 1-2 мм, навколо яких може утворюватися зона перифокального запалення); переважна локалізація патологічних змін у верхніх і середніх відділах легень; можливість повторних хвиль дисемінацій, наявність ознак розпаду легеневої тканини з утворенням т.з. штампованих каверн;

- дані ФЗД (помірно виражений рестриктивний синдром, можливо помірне зниження дихальної здатності легень);
- позитивні серологічні реакції і ПЛР;
- дані гістологічного дослідження матеріалу біопсії легень слизової оболонки бронха: епітеліюдно-клітинні гранульоми з некрозом у центрі;
- виявлення туберкульозної палички при бактеріоскопічному, бактеріологічному дослідженні мокроти, а також в матеріалі біопсії.

Диференціальна діагностика ІФА і *саркоїдозу легень* не викликає, як правило, великих труднощів. *Саркоїдоз* легень від ІФА відрізняють наступні ознаки:

- відносна доброякісна і малосимптомна течія (відсутність ознак інтоксикації; як правило, нормальна, рідше субфебрильна температура тіла). Хвороба нерідко виявляється при профілактичному флюорографічному обстеженні;
- системність ураження (найчастіше вражаються прикореневі лімфатичні вузли і легені, рідше - печінка, селезінка, кісткова система, очі, серце, шкіра, нервова і ендокринна системи та ін.);
- підвищення в крові рівня ангіотензинперетворюючого ферменту;
- туберкулінова анергія (при ІФА реакція на туберкулін не змінюється);
- відсутність або помірні функціональні порушення зовнішнього дихання;
- гіперваскуляризація слизової оболонки бронхів, специфічні саркоїдні горбики (ознаки непостійні), що виявляються при ендоскопічному дослідженні;
- дані гістологічного дослідження матеріалу біопсії: епітеліюдно-клітинні гранульоми без некрозу.

Пневмоконіози (силікоз, силікатози та ін.) слід диференціювати від ІФА по наступним ознакам:

- контакт з відповідними видами пилу на роботі;
- переважна локалізація змін в середньо-латеральних легеневиx полях, тенденція до злиття дрібних осередкових тіней в середні і великі, безструктурність та ущільнення кореня легень;
- відсутність паралелізму між вираженістю рентгенологічних змін і ступенем задишки;
- виявлення силікотичних гранульом при гістологічному дослідженні матеріалу біопсій легеневої тканини.

Серед професійних захворювань легень необхідно виділити **бериліоз**, що створює нерідко значні диференціально-діагностичні труднощі, вирішити які може тільки гістологічне дослідження матеріалу відкритої біопсії (гранульоми, що містять так звані конхоїдальні тільця, гематоксилином, що забарвлюються, в синьо-фіолетовий колір). Важливе значення має факт контакту хворого з берилієм або його з'єднаннями в сьогоденні або минулому.

Великі труднощі викликає диференціальна діагностика ІФА і **лейоміоматоза (лімфангіолейоміоматоза) легень**. На користь **лейоміоматоза** свідчать наступні ознаки:

- лейоміоматозом хворіють тільки жінки;
- виявлення лейоміом (ангіоміоліптоми) матки, нирок, печінки, позачеревного простору і інших локалізацій;
- кровохаркання;
- гідроторакс, асцит, перикардит хільозного або геморагічного характеру;
- відсутність крепітуючих хрипів;
- на рентгенограмах і комп'ютерних томограмах виявляються розповсюджені комірчасті перебудови легеневого малюнка, низьке розташування куполів діафрагми, у ряді випадків ознаки пневмотораксу і (або) гідротораксу;
- при ФЗД визначаються різко виражені дифузні порушення у поєднанні з обструктивним синдромом;

- характерні морфологічні зміни в біопсії матеріалу легеневої тканини (проліферація гладком'язевих клітин).

Диференціальну діагностику ІФА слід проводити і з іншими ІЗЛ: *ідіопатичним гемосидерозом легень, синдромом Гудпасчера, гранулематозом Вегенера, альвеолярним протеїнозом, гістіоцитозом Х легень* і деякими іншими.

6.6. Лікування ІФА

Морфологічні зміни в легенях хворих ІФА можна уявити у вигляді трьох послідовних і тісно взаємозв'язаних і взаємопроникаючих одна в одну стадії (фази): інтерстиціального (рідше і альвеолярного) набряку, альвеоліта і інтерстиціального фіброзу. У зв'язку з цим на кожному етапі розвитку хвороби доцільно використовувати препарати, що найбільшою мірою впливають на патогенетичні ланки хвороби і коригують виникаючі порушення.

Тому на стадії інтерстиціального набряку і альвеоліта вважається доцільним використовувати препарати, що володіють антиексудативним ефектом і здатністю інгібувати імунологічні реакції (*кортикостероїди*). Під час переходу патологічного процесу в стадію інтерстиціального фіброзу показано призначення поєднання кортикостероїдних препаратів і препаратів, що володіють антифібротичною дією (пеніцилламін). Призначення лікарських засобів, що володіють вираженою імуносупресивною дією, повинне обґрунтовуватися наявністю аутоімунних порушень (ревматоїдний чинник, повні і неповні протилегеневі антитіла, протиядерні антитіла та ін.).

Підставою для розробки конкретних схем лікування послужили згадані вище положення. Комбінації препаратів, що призначаються, дози, тривалість курсів повинні залежати від активності патологічного процесу, ступеня морфологічних змін і вираженості імунологічних порушень з урахуванням індивідуальних особливостей хворого (вік, вага, супутні захворювання, переносимість лікарських засобів). Таким чином, свідченнями для призначення монотерапії

кортикостероїдами хворим ІФА слід вважати: 1) раннє встановлення діагнозу (фаза набряку, фаза альвеоліта), 2) переважно десквамативна форма хвороби. У цих випадках доза кортикостероїдних препаратів має бути максимальною (0,8-1,0 міліграм на 1кг маси тіла на добу з розрахунку на преднізолон) протягом 5-14 днів (залежно від гостроти патологічного процесу). Початкова доза препаратів потім поступово знижується протягом 6-8 місяців до підтримуючої: 5-10 міліграм на добу (краще 10-20 міліграм через день). Швидкість зниження дози кортикостероїдних препаратів залежить від динаміки патологічного процесу. Тривалість лікування складає 18-20 місяців. Проте нерідко виникає необхідність в призначенні підтримуючих доз (як правило, через день) протягом 3-5 років.

Відомо, що елементи інтерстиціального фіброзу формуються вже на стадії альвеоліта. У зв'язку з цим, під час переходу патологічного процесу в стадію інтерстиціального фіброзу показано призначення **пеніциламіна** у поєднанні з кортикостероїдами, початкова доза яких може бути нижче і складати близько 20-35 міліграмів на добу. Призначення великих доз пеніциламіна (початкова - 0,3г на добу, максимальна - 3,6г на добу) є причиною виникнення безлічі побічних ефектів, що веде до необхідності передчасної відміни препарату. Добова доза пеніциламіна 2г і більш викликає у більшості хворих зміну смакових відчуттів унаслідок порушення обміну міді і нікелю.

Враховуючи особливості механізму дії пеніциламіна, виникнення в значній мірі випадків багаточисельних побічних ефектів при призначенні високих доз препарату, пропонуються наступні 2 схеми лікування згаданим препаратом: 1) перший тиждень по 0,3г на добу, другий тиждень - 0,6, третій тиждень - 0,9г на добу, потім доза пеніциламіна знижується в тому ж порядку. Підтримуюча доза складає 0,15-0,3г на добу протягом тривалого часу (6-18 міс). 2) по 0,3г пеніциламіна на добу протягом 3-5 місяців, потім по 0,15г на добу протягом 1-1,5 років. Свідченнями для призначення першої схеми є: гострий перебіг хвороби,

загострення патологічного процесу. Застосування другої схеми показане при хронічному перебігу хвороби без чітко виражених загострень. Терапевтична ефективність пеніциламіна, призначеного в значно нижчих дозах, не зменшується, зате дозволяє звести до мінімуму побічні ефекти. Слід проте відмітити, що відносно доцільності призначення пеніциламіна думки суперечливі.

Азатіопрін по хімічній будові близький до пуринових сполук. Препарат блокує синтез ДНК. Він індукує лімфопенію, знижує число Т- і В-лімфоцитів, пригнічує синтез антитіл, знижує число натуральних кілерів. В порівнянні з циклофосфамідом, імуносупресивний ефект азатіоприна менш виражений, але він володіє протизапальною дією: блокує синтез простагландинів, знижує проникнення нейтрофілів у вогнище запалення.

Ускладнення на тлі прийому цього препарату розвиваються значно рідше в порівнянні з іншими імуносупресантами. Інші препарати, що володіють імуносупресивною дією (циклофосфан, хлорбутін), застосовуються рідше. Азатіопрін слід призначати при наявності виражених порушень імунологічного статусу і недостатній ефективності кортикостероїдів. Призначається азатіопрін по наступній схемі: 150 міліграм препарату на добу протягом 1-2 місяців, потім по 100 міліграм на добу 2-3 місяці, підтримуюча доза (50 міліграм в добу) на протязі 3-6 місяців. Тривалість прийому азатіоприна складає від 6 місяців до півтора року. Циклофосфан призначається по 200 міліграм 2 рази на тиждень протягом 2-3 міс.

Погоджувальний документ ATS/ERS рекомендує віддавати перевагу комбінації ГКС з азатіоприном і комбінаціями ГКС з циклофосфаном (Costabel & King, 2001).

У разі виникає необхідність в одночасному призначенні кортикостероїдів, пеніциламіна і азатіоприна. Особливістю цієї схеми є можливість використовувати порівняно низькі дозування всіх основних препаратів, що дозволяє зменшити число побічних ефектів і отримати достатній антиексудативний, імуносупресивний і антипроліферативний ефект. Рання діагностика і призначення базисних

препаратів у адекватних дозах дозволяють досягти позитивної динаміки і при муральній формі хвороби.

У всіх випадках разом з перерахованими базисними препаратами слід призначати лікарські засоби, застережливо і нівеліруючи побічні дії препаратів. Найбільш часті побічні ефекти при кортикостероїдній терапії: збільшення ваги тіла, шкірні зміни, кушингоїд, артеріальна гіпертензія, гіперглікемія, остеопороз, дратівливість, тривога, депресія, катаракта, глаукома, міопатія. З метою зменшення катаболічної дії кортикостероїдів доцільно призначати гормони анаболізму (ретаболіл, неробол та ін.). Щоб уникнути розвитку дефіциту калія, кальцію, магнія, кортикостероїдна терапія повинна супроводитися призначенням панангїну (аспаркаму), кальцію і вітаміну D3 (Calcium carbonate і др). Високою ефективністю в плані попередження остеопорозу, а також його лікування володіють calcitonin, osteogenon, alendronate sodium. Тривале лікування кортикостероїдами передбачає обов'язкове включення в схему лікування препаратів, поліпшуючих мікроциркуляцію (т.з. судинних протекторів): pentoxifylline, dipyrīdamole і ін. Тривалий прийом пеніциламіна може привести до дефіциту вітаміна B6 (піридоксину). У зв'язку з цим, в комплекс лікування хворих необхідно включати піридоксин в добовій дозі 10-80 міліграм в залежності від дози пеніцилламіна.

Відмічений позитивний ефект при використанні в комплексному лікуванні хворих ІФА верошпірона. Разом з відомим сечогінним і калійзберігаючим ефектом, верошпірон робить позитивний вплив на перфузію легень, зменшуючи інтерстиціальний набряк. Добова доза верошпірона 25-50 міліграм, тривалість лікування 6-12 місяців. У лікуванні хворих ІФА доцільно використовувати також препарати, що володіють антиоксидантними властивостями, зокрема, вітамін Е (Токоферолу ацетат), 50% розчин, 0,2-0,6 в добу, ацетилцистеїн (флуїмуцил) 400-600 міліграм на добу, триовіт.

У хворих ІФА з порушеннями гемодинаміки малого кола кровообігу, у тому числі при виявленні ознак формування лененового серця застосовуються лікарські препарати, що відносяться до інгібіторів АПФ

(еналаприл, лізіноприл та ін.), блокаторам кальцієвих каналів (верапаміл та ін.), а також нітрати (іzosорбід мононітрат). Дотримання умов прийому кортикостероїдов (вранці, після їди, інтермітуючими схемами) і виконання всіх згаданих раніше заходів, направлених на профілактику ускладнень кортикостероїдної терапії, дозволяє уникнути їх в більшості випадків.

Недостатня ефективність кортикостероїдів і нові уявлення про регуляцію процесів пошкодження, загоєння і фіброгенеза з'явилися стимулами для пошуку нових лікарських засобів патогенетичної дії.

При ІФА використовуються також і немедикаментозні методи лікування: еферентна терапія, тривала киснетерапія, трансплантація легенів. Із методів *еферентної терапії* з успіхом застосовується плазмаферез, рідше - гемосорбція. Свідченнями для проведення плазмаферезу є:

а) гострий перебіг або загострення захворювання, з високим ступенем активності патологічного процесу, для купірування якого необхідні високі дози кортикостероїдів, імуносупресорів, пеніциламіну;

б) неухильно прогресуючий перебіг хвороби, резистентний до проведеної терапії;

в) виникнення побічних ефектів і ускладнень медикаментозного лікування (підвищення артеріального тиску, стероїдний остеопороз і ін.);

г) виражені порушення імунного статусу (активація гуморального імунітету, дисбаланс показників клітинного імунітету).

Протипоказання для проведення плазмаферезу:

а) гострі респіраторні вірусні інфекції;

б) гіповолемічний стан, викликаний крововтратою, шоком різного генезу або іншими причинами;

в) геморагічні синдроми (тромбоцитопенія, недостатність чинників згортання крові),

г) гіпопротейнемія (нижче за 60 г/л);

д) схильність до судомних нападів (епілепсія та ін.);

е) набряклі синдроми (ниркові, серцеві з явищами набряку легень).

Слід зазначити, що перераховані стани не є абсолютними протипоказаннями і після відповідного лікування плазмаферез може бути проведений по звичайній методиці.

Курс плазмаферезу складається з чотирьох сеансів, що проводяться через 1-2 дні. За один сеанс плазмаферезу слід забирати близько 800-1000 мл плазми. Всього за курс слід видаляти 1 -1,5 об'єму циркулюючої плазми. Під час курсу плазмаферезу дози лікарських препаратів, що приймаються хворим зазвичай залишаються попередніми, добова доза кортикостероїдів може бути навіть збільшена приблизно на 50%. Зниження дози базисних препаратів проводиться поступово через 10-14 днів після завершення курсу плазмафереза.

Тривала киснева терапія використовується при ІФА у поєднанні з медикаментозним лікуванням.

У випадках несприятливого перебігу хвороби і відсутності ефекту від терапії, що проводиться, застосовується **трансплантація легенів**. Може проводитися пересадка однієї легені, обох легень і комплексу серце-легені.

Відносними протипоказаннями для пересадки легенів при ІФА є: вік старше 60 років, неадекватний психологічний статус, виражена супутня патологія, серцева, ниркова або печінкова недостатність. У випадках успішної трансплантації спостерігається не лише позитивна клінічна динаміка, але також поліпшуються показники ФЗД, відновлюється функція правого шлуночку серця і нормалізується тиск в легеневій артерії. П'ятирічна виживаність після трансплантації легенів складає 60% (IFF. International consensus statement., 2000). Несприятливий результат обумовлений можливими ускладненнями, які умовно можна розділити на ранні: відторгнення трансплантата, інфекція, серцева недостатність; пізні: облітеруючий бронхіоліт, інфекція, онкологічні захворювання.

Всі хворі на ІФА повинні спостерігатися у лікаря-пульмонолога. **Диспансерне спостереження хворих ІФА** повинне здійснюватися в спеціалізованих пульмонологічних установах, що мають в своєму

розпорядженні відповідних фахівців і можливості для обстеження хворих на сучасному рівні. Схема диспансерного спостереження хворих залежить, як правило, від ступеня компенсації патологічного процесу. Розподіл хворих на диспансерні групи може бути значною мірою спрощений при використанні найбільш характерного для цього захворювання і найбільш доступного для визначення клінічного симптому - ступеня вираженості задишки. Так, хворі із задишкою, що виникає при помірному фізичному навантаженні, можуть бути віднесені в диспансерну групу з компенсованим перебігом (контрольне обстеження 1 раз в 4-6 міс.), із задишкою при незначному фізичному навантаженні - в групу з субкомпенсованим перебігом (контрольне обстеження 1 раз в 2-3 міс.) і хворі із задишкою у спокої, ціанозом - в групу з декомпенсованим перебігом (контрольне обстеження при необхідності).

Контрольне обстеження зазвичай включає:

- Лікарський огляд.
- Лабораторні методи (клінічний аналіз крові, біохімічне та імунологічне дослідження крові).
- Комплексне функціональне дослідження зовнішнього дихання (ФЗД): спірометрія, спіральна плетизмографія, визначення дифузійної здатності легенів і їх еластичних властивостей .
- Еходоплеркардіографія.
- Рентгенографія і комп'ютерна томографія органів грудної клітки.
- Додаткові методи обстеження за показаннями (ФБС, сцинтиграфія, УЗД органів черевної порожнини, консультації спеціалістів та ін.).

Результати контрольного обстеження дозволяють оцінити активність патологічного процесу, особливості перебігу хвороби і ефективність терапії, що проводиться, а також визначити подальшу тактику лікування.

В разі загострення патологічного процесу хворий має бути госпіталізований в пульмонологічне відділення (центр). Хворі з декомпенсованим перебігом спостерігаються за індивідуально призначеними термінами.

При мінімальних ознаках активності може призначатися підтримуюча кортикостероїдна терапія і (або) азатіоприн, і (або) пеніциламін. Кількість препаратів, що одночасно призначаються, залежить від відповідних призначень.

Відсутність загострень на тлі прийому підтримуючих доз кортикостероїдних препаратів протягом 1,5-2 років дає підставу для припинення лікування.

6.7. Прогноз у хворих на ІФА

До теперішнього часу переважає думка про фатальність цього захворювання. В середньому хворі на ІФА вмирають через 3-8 років. П'ятирічна виживаність хворих на ІФА складає не більше 50% і лише 10-20% хворих живуть більше 10 років (Freudenberger T., Raghu G., 2000; J. P. Lynch et al., 2001; Acharya P.S і Zisman D.A., 2001).

Проте, досвід лікування хворих на ІФА, що є на сьогоднішній день, свідчить про можливість сприятливого прогнозу. П'ятирічна виживаність (тривалість життя від початку хвороби) в цілому по групі склала 81,6 %, у пацієнтів чоловічої статі цей параметр значно нижчий (65,8 %), ніж у пацієнтів жіночої статі (85,7 %). Більше 10 років від початку захворювання прожили 25,9% хворих (Ількович М.М., Новікова Л.П. 2005).

Прогноз при ІФА залежить від багатьох чинників. Проте можна виділити прогностичні ознаки, які з великою часткою вірогідності свідчать на користь сприятливого прогнозу: жіноча стать, молодий вік (до 45 років), переважно десквамативна форма хвороби, наявність змін за типом «матового скла» за даними КТ, підвищений вміст лімфоцитів (> 25%) в рідині БАЛ, ранній початок адекватного лікування. Несприятливими в прогностичному плані хвороби є наступні ознаками: чоловіча стать, вік старше 45 років, муральна форма захворювання, наявність в легенях поширених фіброзних змін на початку лікування, рецидивуючий перебіг патологічного процесу, схуднення на фоні лікуванні, підвищення тиску в легеневій артерії, гіпоксемія, а також рання зміна пальців за типом барабанних паличок і годинникових скелець.

Список літератури

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: карманное руководство для практикующих врачей / С.Н. Авдеев. – М.: Издательство “Атмосфера”, 2006. — 120 с.
2. Вирусы гриппа и грипп. / Под ред. З.Д. Кильбурна. – М.: Медицина, 1978. – 585с.
3. Возианова Ж.И. Острые респираторные заболевания (клиника, диагностика, лечение). / Ж.И. Возианова, Н.М. Ковалева. // Сучасна медицина, 1999. – № 1. – С. 16-23.
4. Діагностика, терапія і профілактика інфекційних хвороб в умовах поліклініки /За ред. М. А. Андрейчина. - Л.: Медична газета України, 1996. - 352 с.
5. Дрейзин Р. С. Гострі респіраторні хвороби: етіологія, епідеміологія, патогенез, клініка. / Р. С. Дрейзин, Н. В. Астафьева. – М.: Медицина, 1991. - 136 с.
6. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. / Ф.И.Ершов. – М.: Медицина, 1996. – 240с.
7. Инфекционные болезни: руководство для врачей /Под ред. В.И. Покровского. - М.: Медицина, 1996. - 528 с.
8. Илькович М.М. Идиопатический фиброзирующий альвеолит. В кн.: Интерстициальные заболевания легких: руководство для врачей. / Под ред. М.М. Ильковича, А.Н. Кокосова. – С.-Пб.: Нордмедіздат, 2005. – С. 127-183.
9. Інфекційні хвороби: підручник /За ред. М. Б. Тітова. - К.: Вища школа, 1995. - 567 с.
10. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике заболеваний органов дыхания на амбулаторном этапе / Под ред. М. М. Ильковича, В. И. Симаненкова. – Санкт-Петербург: Нормиздат, 2007. – 76 с.
11. Острые негриппозные респираторные инфекции / Под. ред. Г.И. Карпухина. - С.-Пб.: Гиппократ, 1995. - 320 с.

12. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика : научно–практическая программа. – Москва, 2002. – 70 с.
13. Постовит В.А. Инфекционные болезни. / В.А.Постовит – С.-Пб.: Сотис 1997.- 502с.
14. Прогнозування й профілактика грипу: методичні рекомендації / Г.С. Скрипниченко, А.Ф. Фролов, Л.Д. Степанківська [та ін.]. - Одеса, 1991. - 18 с.
15. Синопальников А. И., Козлов Р. С. Внебольничные инфекции дыхательных путей: руководство для врачей / А.И. Синопальников, Р.С. Козлов. – М.: Премьер МТ, Наш Город, 2007. – 352 с.
16. Фролов А. Ф. Грип / А. Ф.Фролов, Е. А. Шабловская, Л. Ф. Шевченко [та ін.]. - К.: Здоров'я, 1985. - 128 с.
17. Acharya P.S. Antifibrotic therapy for idiopathic pulmonary fibrosis / P.S. Acharya, D.A. Zisman. // Clinical Pulmonary Medicine.- 2001. - Vol. 8 № 6. - P. 327-334.
18. Behr J. Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis: adjunctive therapy to maintenance immunosuppression / J. Behr, K. Maier [et al.]. // Am J Respir Crit Care Med. -1997- Vol.-56. P. 1897-1901.
19. British Thoracic Society recommendatons. The diagnosis, as sessment and treatment of diffuse parenchymal disease in adults. – Thorax, 1999. – Suppl.1. – P.1.
20. Costabel U. International Consensus Statement on idiopathic pulmonary fibrosis / U. Costabel. // Eur Respir J., 2001. – № 17. – С. 163-167.
21. European Influenza Surveillance Scheme (EISS). Режим доступу: http://www.eiss.org/cgi-files/bulletin_v2.cgi.
22. Freudenberger T. Idiopathic pulmonary fibrosis: an evolving approach to diagnosis and treatment. / T. Freudenberger, J. Raghu // "European Respiratory Monograph Interstitial Lung Diseases", 2000.- Vol., 5. - P. 79-96.

23. Hodgson U. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland / U. Hodgson, T. Laitinen, P. Tukiainen // *Thorax*.- 2002. – Vol. 57. - №4. - P. 338-342.
24. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. ATS and ERS. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2000. -Vol. 16. - P. 646-664.
25. Iwai K.T. Idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiologic approaches to occupational exposure / K.T. Iwai, N. Mori, M. Yamada [et al.]. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1994.- Vol. 150. - P. 670-675.
26. Katzenstein A. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification / A. Katzenstein, J. Myers. // *Am.J. Respir.Crit. Care Med.* - 1998. – Vol. 157. – P. 1301-1315.
27. Liebow A.A. New concepts and entities in pulmonary disease /A.A. Liebow, D.E. Smith. – Baltimore, 1968.
28. Lynch P. Immunosuppressive and cytotoxic pharma-cotherapy for pulmonary disorders / P. Lynch, W.J. McCune. // *Am.J.Crit.Care Med.*.-1997.- V. 155.- P. 395- 420.
29. Lynch J.P. Corticosteroids in idiopathic pulmonary fibrosis /J.P. Lynch, E. White, K. Flaherty // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. - 2001, № 9.
30. Nicholson K.G. Managing influenza in primary care. / K.G. Nicholson. – Blackwell Science, 1999. – 106 p.
31. Simasek Madeline. Treatment of the Common Cold / Madeline Simasek, David A. Blandino // *Am. Fam. Physician*. — 2007. — №75. — P. 515-520.

Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія»

Бойко М.Г., Бойко Д.М.,
Вородюхіна А.К., Полторапавлов В.А.

**ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА
ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ДИХАННЯ НА
АМБУЛАТОРНОМУ ЕТАПІ**

Підписано до друку 12.01.2012 р., формат 84х108/32
Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman. Друк трафаретний.
Ум. друк. арк. 5,23. Обл.-вид. арк. 5,0.
Тираж 300 прим. Зам. № 14.

Видавництво «Полтавський літератор»
36014, м. Полтава, вул. Пушкіна, 115, оф. 7, тел.56-29-58.

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до державного реєстру видавництв, виготівників
і розповсюджувачів видавничої продукції
Серія ДК № 1319 від 02.04.2003 р.

